

Glutaminian sodu a zespół chińskiej restauracji

Monosodium glutamate and the Chinese restaurant syndrome

S U M M A R Y

Monosodium Glutamate (MSG) is an essential spice of traditional Chinese cuisine. It is also added to dishes to enhance their taste. It belongs to the group of flavor improvers, and of all the flavor improving substances permitted for consumption, it is the most widely used. In 1968, the first case of hypersensitivity to monosodium glutamate after eating in a Chinese restaurant was reported. The manifestation of hypersensitivity symptoms in this case was termed "Chinese Restaurant Syndrome" (CRS). Since then, many publications have attempted to link the characteristic symptoms of CRS to the consumption of monosodium glutamate. The results of the conducted research did not confirm unequivocally the causative role of glutamate and did not explain the mechanism by which the hypersensitivity reaction would occur in this case. Monosodium glutamate is currently considered to be the probable contributor to the complex of adverse effects associated with the consumption of meals in which there is a significant addition of monosodium glutamate.

Glutaminian sodu (MSG) jest istotną przyprawą tradycyjnej kuchni chińskiej. Bywa również dodawany do potraw w celu podniesienia ich walorów smakowych. Należy do grupy tzw. potencjatorów smaku. Spośród wszystkich substancji polepszających smak, dopuszczonych do spożycia, MSG stosowany jest najczęściej. W 1968 roku opisano pierwszy przypadek nadwrażliwości na glutaminian sodu po spożyciu posiłku w chińskiej restauracji. Grupę objawów składających się na obraz kliniczny nadwrażliwości na MSG nazwano „zespołem chińskiej restauracji” (CRS). W kolejnych latach pojawiło się wiele publikacji, w których próbowano powiązać charakterystyczne objawy CRS ze spożyciem glutaminianu monosodowego. Wyniki przeprowadzonych badań nie potwierdziły jednoznacznie sprawczej roli glutaminianu ani nie wyjaśniły mechanizmu w jakim miałyby przebiegać reakcja nadwrażliwości na MSG. Glutaminian monosodowy uznawany jest aktualnie za prawdopodobny czynnik sprawczy zespołu objawów niepożądanych związanych ze spożywaniem potraw, w których znajduje się znaczny dodatek glutaminianu monosodowego.

Lis K.: Glutaminian sodu a zespół chińskiej restauracji. *Alergia*, 2022, 2; 21-28

Istnieje grupa związków spełniających rolę „polepszaczy” cech smakowych, które choć same nie mają wyraźnie zaznaczonego smaku lub nawet nie mają go wcale to dodane do potraw zwiększają odczucie smaku innych substancji. Substancje, które wykazują zdolność wzmacniania smaku i/lub przedłużania wrażeń smakowych nazywa się potencjatorami smaku (synergentami, wzmacniaczami) (ang. Flavour enhancer). Wzmacniają one naturalną smakowość produktów i potraw mięsnych, warzywnych, rybnych, zup i sosów. Potencjatory smaku nie są efektywne w stosunku do produktów mlecznych oraz potraw słodkich [1]. Spośród wszystkich substancji polepszających smak dopuszczonych do spożycia w Polsce (tab. 1) glutaminian monosodowy stosowany jest najczęściej.

Dodawanie do potraw wzmacniaczy smaku nie jest, jakby mogło się wydawać, wynalazkiem współczesnych czasów. Kuchnia dalekowschodnia od stuleci wykorzystywała jako składnik potraw listownicę japońską (*Saccharina japonica*, *Laminaria japonica*), wodorost znany także jako kombu. Listownica japońska to gatunek jadalnej brunatnicy z rzędu listownicowców, rodziny *Laminariaceae*. Brunatnice te są powszechnie uprawiane

w Chinach, Japonii i Korei. Stanowią bogate źródło białka, węglowodanów, minerałów (głównie jodu) oraz błonnika. W 1908 roku japoński uczonej prof. Kikunae Ikeda wyizolował z listownicy kwas glutaminowy nadający jej niepowtarzalny smak (tzw. umami) [2]. Oczyszczony glutaminian sodu, w Krajach Dalekiego Wschodu, jest uznaną przyprawą o nazwie „Aji-no-moto”, czyli „istota smaku” [3,4].

Obecnie sól sodowa kwasu glutaminowego (glutaminian sodu; MSG) jest powszechnie stosowana jako dodatek do żywności, szczególnie wysoko przetworzonej, niskogatunkowej oraz tzw. żywności łatwej (jak np. zupy w proszku) ze względu na jej właściwości wzmacniające smak. Pomimo, iż substancja ta uważana jest za bezpieczną to można znaleźć doniesienia, których autorzy sugerują istnienie powiązań pomiędzy występowaniem różnych, niekorzystnych symptomów (jak np. pokrzywka, obrzęk, ból głowy czy zaostrzenie astmy) ze spożyciem potraw zawierających jej dodatek. W 1968 roku dr Robert Homan Kwok [5] na łamach *New England Journal of Medicine* po raz pierwszy opisał zespół objawów niepożądanych, których sam doświadczył po spożyciu posiłku w chińskiej restauracji. Syndrom ten nazwano wówczas „zespołem chińskiej restauracji” (CRS, ang. Chinese Restaurant



Dr n. med.
Kinga Lis
ORCID
0000-0003-2651-8468

Prof. dr hab. n. med.
Zbigniew Bartuzi
ORCID
0000-0001-8328-1386

Katedra Alergologii,
Immunologii Klinicznej
i Chorób Wewnętrznych
CM w Bydgoszczy UMK
w Toruniu

Kierownik:
Prof. dr hab. n. med
Zbigniew Bartuzi

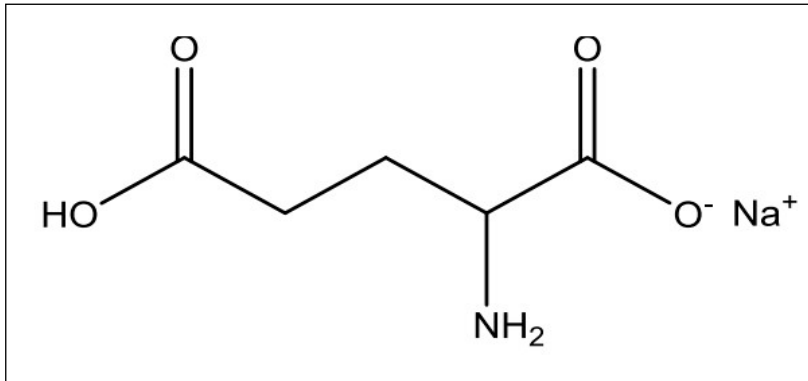
Słowa kluczowe:
Glutaminian monosodowy, zespół chińskiej restauracji

Key words:
monosodium glutamate, Chinese Restaurant Syndrome

Syndrom) lub „chorobą Kwoka”. Charakterystyczny zespół objawów powiązany został następnie ze spożyciem monoglutaminianu sodu, który jest przyprawą obficie stosowaną w daniach kuchni chińskiej.

1
Ryc.

Struktura chemiczna glutaminianu sodu



W raporcie z 1995 roku, Federacja Amerykańskich Towarzystw Biologii Eksperymentalnej (FASEB, ang. Federation of American Societies for Experimental Biology) zaproponowała, w miejsce „zespołu chińskiej

restauracji” termin „zespół objawów MSG” (ang. MSG symptom complex) dla określenia reakcji zgłaszanych po spożyciu glutaminianu sodu. Panel ekspercki FASEB określił, że „zespół objawów MSG” zaczyna się w ciągu 1 godziny spożycia więcej niż 3g MSG i obejmuje 10 charakterystycznych symptomów (tab. 2), które mogą ale nie muszą wystąpić jednocześnie [6].

Poza opisami przypadków zespołu chińskiej restauracji, czy zespołu MSG w dostępnych źródłach literaturowych znaleźć można również opisy sugerujące, że spożycie glutaminianu powoduje lub zaostrza inne stany patologiczne, takie jak np. niestabilna astma czy atopowe zapalenie skóry. Postulowany jest również związek pochodzącego z diety glutaminianu sodu z zaburzeniami czynności serca, migrenowymi bólami głowy, otyłością, zaburzeniami neurologicznymi, zaburzeniami psychotycznymi, obniżeniem nastroju, przewlekłym stanem zapalnym czy silnymi bólami brzucha lub wymiotami. [7-16]

Glutaminian sodu (MSG; ang. monosodium glutamate)

Glutaminian sodu ($C_5H_8NO_4Na$; ryc. 1) jest to sól sodowa kwasu L-glutaminowego. Enancjomer L kwasu glutaminowego należy do podstawowych aminokwasów

1
Tab.

Wykaz substancji polepszających smak dopuszczonych do stosowania w Polsce [55]

Nr „E”	Nazwa polska	Nazwa angielska
E 620	Kwas glutaminowy	Glutamicacid
E 621	Glutaminian monosodowy	Monosodiumglutamate
E 622	Glutaminian monopotasowy	Monopotassiumglutamate
E 623	Diglutaminian wapnia	Calciumdiglutamate
E 624	Glutaminian monoamonowy	Monoammoniumglutamate
E 625	Diglutaminian magnezu	Magnesiumdiglutamate
E 626	Kwas guanylowy	Guanylicacid
E 627	Guanylandisodowy	Disodiumguanylate
E 628	Guanylandipotasyowy	Dipotassiumguanylate
E 629	Guanylan wapnia	Calciumguanylate
E 630	Kwas inozynowy	Inosinicacid
E 631	Inozyniandisodowy	Disodiuminosinate
E 632	Inozyniandipotasyowy	Dipotassiuminosinate
E 633	Inozynian wapnia	Calciuminosinate
E 634	5'-Rybonukleotydy wapnia	Calcium 5'-ribonucleotides
E 635	5'-Rybonukleotydy disodowe	Disodium 5'-ribonucleotides



białkowych. Jest obecny w prawie wszystkich białkach. Dla człowieka jest aminokwasem endogennym. W organizmie występuje on głównie jako anion, czyli glutaminian. Glutaminian powstaje w organizmie ludzkim w procesie metabolizowania innych aminokwasów, jak np. glutamina, prolina, histydyna, arginina i ornityna, które są usuwane poprzez konwersję do glutaminianu. Glutaminian jest także składnikiem ważnego przeciwutleniacza - glutationu oraz poliglutaminowanego kwasu foliowego, niezbędnego kofaktora wielu procesów enzymatycznych [13].

Kwas glutaminowy (glutaminian, GLU) jest także najbardziej rozpowszechnionym, pobudzającym, neuroprzekaznikiem (neurotransmiterem) w ośrodkowym układzie nerwowym kręgowców [17]. Glutaminian posiada również własności immunomodulatora w inicjacji i rozwoju odporności, zależnej od komórek T, w tkankach obwodowych oraz w ośrodkowym układzie nerwowym [18-21].

Glutaminian sodu jest to biały, bezwonny, krystaliczny proszek o masie cząsteczkowej 169,11 g/mol i temperaturze topnienia 232 °C. Jest bardzo dobrze rozpuszczalny w wodzie.

Ma wyjątkowy smak, który określa się jako mięsno-bulionowo-rosółowo-grzybowy [13]. Smak ten, określany jako „umami”, aktualnie uznawany jest, obok smaku słodkiego, gorzkiego, kwaśnego i słonego, jako jeden z pięciu podstawowych smaków.

Istnieją trzy substancje umami: glutaminian sodu (MSG), inozyno-5'-monofosforan (IMP), guanylo-5'-monofosforan (GMP). Według dostępnych badań za odczuwanie smaku umami odpowiadają specyficzne receptory komórek kubków smakowych: T1R1 (taste receptor type 1 member 1), T1R3 (taste receptor type 1 member 3) oraz swoiste dla smaku izoformy metabotropowych receptorów glutaminianu (mGluR1, mGluR4) [22,23].

Ze względu na właściwości poprawiające smak i zapach potraw glutaminian sodu stosowany jest jako przyprawa uniwersalna.

W Polsce do żywności dopuszczone jest używanie następujących soli kwasu glutaminowego: glutaminian sodu (MSG) E621, glutaminian potasu E622, glutaminian wapnia E623, glutaminian amonu E624 i glutaminian magnezu E625 w maksymalnej ilości do 10 g/kg [24].

Szczególnie duże zużycie tego dodatku jest charakterystyczne dla potraw kuchni azjatyckiej [13]. Uważa się, że optymalne działanie wzmacniające smak osiągnęte jest przy dodatku 0,1-0,3% MSG do różnych produktów mięsnych, gulaszów, zup, owoców morza i wywarów rybnych. Natomiast w odniesieniu do potraw z warzyw optymalne podniesienie walorów smakowych osiąga się przez dodatek glutaminianu sodu na poziomie do 0,5% [1]. Średnie dzienne spożycie glutaminianu przez ludzi w europejskich krajach uprzemysłowionych w 2007 roku szacowano na około 0,3-1,0 g [25].

Glutaminian jest podstawowym składnikiem budulcowym białek co powoduje, iż związek ten występuje naturalnie w wielu produktach spożywczych: mięsie, grzybach, owocach morza, rybach, mleku, parmezanie, sosie sojowym, warzywach (tab. 3).

Zawartość glutaminianu w większości białek jest wysoka, może stanowić nawet wynosi 21–35% wszystkich aminokwasów. Glutaminian zawarty w białkach jest pozbawiony smaku. Procesy fermentacji i dojrzewania zwiększają stężenie glutaminianu w zawierających go naturalnie pokarmach nawet kilkunastokrotnie [26-27]. Procesy fermentacji z udziałem bakterii, które jako swoje metabolity wytwarzają kwas L-glutaminowy (np. *Micrococcus glutaminicus*, *Corynebacterium glutamicum*) wykorzystuje się w przemysłowej produkcji glutaminianu. Jako substraty do produkcji MSG stosuje się najczęściej melasę z trzciny cukrowej i zhydrolizowaną skrobię z tapioki, kukurydzy itp.

2 Tab. Spektrum objawów nadwrażliwości na glutaminian monosodowy [6]	
1	Ból głowy
2	Zaczewienie
3	Intensywne poty
4	Opuchlizna lub uczucie ucisku na twarzy
5	Drętwienie, mrowienie lub pieczenie twarzy, okolicy ust, szyi i innych obszarów
6	Skurcze i osłabienie mięśni i stawów
7	Przyspieszenie tętna
8	Ból w klatce piersiowej
9	Ból brzucha
10	Mdłości i/lub wymioty

[1,28]. Zdecydowana większość światowej produkcji MSG pochodzi z krajów azjatyckich. Największym producentem, konsumentem i eksporterem MSG na całym świecie są Chiny [29].

Zespół chińskiej restauracji

Klasycznym przykładem nadwrażliwości na glutaminian sodu jest kompleks objawów zwany „zespołem chińskiej restauracji” (CRS; ang. Chinese Restaurant Syndrome), który bywa również nazywany „zespołem objawów MSG” [6]. Zespół ten został opisany po raz pierwszy w 1968 roku przez Kwok [5].

Na obraz kliniczny zespołu chińskiej restauracji składają się takie objawy takie jak: uczucie gorąca w obrębie pleców, szyi, przedramion i klatki piersio-

wej, zaczerwienienie i obrzęk twarzy, ból w klatce piersiowej, bóle głowy, nudności i/lub wymioty, uczucie mrowienia górnej połowy ciała, uczucie kołatania serca, drętwienie karku, rąk i pleców oraz ogólne osłabienie. W późniejszym okresie do spektrum objawów dołączone zostało uczucie duszności spowodowane skurczem oskrzeli, które pojawia się tylko u pacjentów z astmą oskrzelową.

Zgodnie z pierwotnym opisem objawy CRS pojawiają się około 20 minut po rozpoczęciu posiłku, kiedy osoba jedząca odczuwa drętwienie lub pieczenie z tyłu szyi, promieniujące do obu ramion, a czasem do przedniej części klatki piersiowej. Wiąże się to z uczuciem ogólnego osłabienia i kołatania serca. Atak mija po około 45 minutach [30]. Od początku podejrzewano, iż objawy te powoduje jakiś szczególny składnik używany w kuchni chińskiej. Sugerowano między innymi, że przyczynę mogą stanowić zaburzenia elektrolitowe związane ze stosowaniem nadmiernej ilości soli. Pojawiły się również podejrzenia, że problem może być powodowany zatruciem muskarynami lub neurotoksynami z ryb rozdymkowatych. Ze względu na fakt, iż nie wszyscy zgłaszający objawy spożywali intensywnie słone potrawy, jak również nie wszyscy jedli toksyczne ryby wydawało się konieczne określenie wspólnego czynnika, charakterystycznego dla potraw kuchni chińskiej. Ostatecznie pojawiający się, po spożyciu potraw azjatyckich, zespół objawów niepożądanych został powiązany z powszechnie stosowaną w tych daniach przyprawą, glutaminianem monosodowym [30].

Badania dotyczące częstości występowania zespołu chińskiej restauracji podają bardzo rozbieżne dane. W 1979 roku Kerr i wsp. [31] w badaniu wykazali, że 43% z 3222 respondentów kojarzyło nieprzyjemne objawy z określonymi pokarmami i środowiskami żywieniowymi (kuchnie egzotyczne), jednak tylko 1 do 2% zgłosiło objawy charakterystyczne dla CRS, a zaledwie 0,19% wiązało te charakterystyczne objawy ze spożywaniem chińskich potraw. Z kolei z danych podanych przez Hughsa i wsp. [32] wynika, że nadmierne spożycie glutaminianu, jako czynnika wywołującego zespół CRS odpowiadała za 7,2% niepożądanych reakcji popokarmowych odnotowanych w Stanach Zjednoczonych w latach 1970-1974. W roku 2012 Selvaraj i wsp. [33] częstość występowania zespołu chińskiej restauracji, w przebadanej przez siebie grupie studentów, określili na poziomie 22,9%. Zaobserwowali również, że problem ten dotyczył częściej mężczyzn (27,1%) niż kobiet. Z kolei w badaniu prowokacyjnym Kenney i wsp. [34] odsetek kobiet, które reagowały na MSG (50%) był znacznie większy niż mężczyzn (33%), zaś Schaumburg i wsp. [35] nie zaobserwowali, w swoich badaniach, różnic w częstości występowania objawów nadwrażliwości po prowokacji MSG pomiędzy obiema płciami. Różnice w podawanych danych mogą wynikać zarówno ze specyficznych cech badanej populacji jak subiektywizacji obserwowanych objawów przez pacjenta i zastosowanych metod badawczych. W 1977 roku Kerr i wsp. [36] przeprowadzili badanie ankietowe, z udziałem 530 respondentów, w celu określenia nieprzyjemnych objawów, jakie badani kojarzyli z określonymi

pokarmami, miejscami spożywania posiłków oraz „etnicznych” stylami przyrządzania potraw. Badacze ci zauważyli, że ponad 90% respondentów kojarzy nieprzyjemne objawy z konkretnym pokarmem, ale tylko 6,6% doświadczyło zdarzenia, które „prawdopodobnie” przedstawiałoby charakterystyczny CRS. Co ciekawe, gdy w drugim kwestionariuszu pojawiło się sformułowanie „syndrom chińskiej restauracji” aż 31% respondentów uznało, że jest na niego osobiście podatnych. Według Kerr [36] osoby, które są świadome istnienia CRS i jego symptomów, są 10 razy bardziej podatne na zgłaszanie objawów podobnych do CRS niż ogólna populacja.

Według Freemana [11] typowy posiłek w chińskiej restauracji zawiera od 10 do 1500mg MSG na 100g produktu. Z ustaleń panelu eksperckiego EFSA wynika, że poziom niewywołujący dających się zaobserwować szkodliwych skutków (NOAEL; ang. no-observed-adverse-effect level) dla ludzi, określony na podstawie badania toksyczności neurorozwojowej, wynosi 3200 mg glutaminianu sodu/kg masy ciała (mc) dziennie. Dopuszczalne dzienne spożycie (ADI) dla kwasu glutaminowego i glutaminianów (E620-E625) ustalone zostało na poziomie 30 mg/kg mc. [37]. Dawka doustna śmiertelna dla 50% osobników (LD50) u szczurów i myszy wynosi 15000-18000 mg/kg mc [38]. Panel ekspercki EFSA zauważył, że narażenie na kwas glutaminowy i glutaminiany (E620-E625), w niektórych grupach populacji, niejednokrotnie przekracza nie tylko proponowane ADI, ale także dawki związane z niekorzystnymi skutkami u ludzi (NAOEL) [37].

Teoretycznie wydaje się więc możliwe wywołanie objawów związanych z przedawkowaniem aktywnej substancji chemicznej, jaką jest MSG.

Już w roku 1969 Schaumburg i wsp. [35] dowiedli, iż objawy nadwrażliwości na glutaminian sodu dotyczą tylko osób nadmiernie wrażliwych na tą substancję i charakteryzuje je zależność efektu od dawki.

Co ciekawe dawka progowa konieczna do wywołania objawów jest, wg tych badaczy, cechą bardzo indywidualną.

Zauważono również, iż niepożądane objawy związane ze spożyciem glutaminianu występują głównie w przypadku, gdy nie towarzyszy mu jedzenie [35,39-40]. Także wyniki analiz FASEB nadwrażliwość na glutaminian może dotyczyć części populacji zdrowych osób, które mogą reagować na duże dawki MSG (>3g) w określonych warunkach stosowania [6]. Według dostępnych danych spożycie znacznej ilości glutaminianu jednorazowo jest bardzo mało prawdopodobne, ponieważ typowa porcja żywności zawiera zazwyczaj mniej niż 0,5 grama glutaminianu sodu, a spożycie więcej niż 3 gramów bez jedzenia jest szczególnie mało prawdopodobne [29]. Warto zauważyć, że metabolizm jelitowy i wątrobowy powoduje podniesienie poziomu glutaminianu w krążeniu ogólnoustrojowym jedynie po bardzo wysokich dawkach (>30 mg/kg masy ciała) podawanych przez zgłębnik [38]. Rutten i wsp. [41] podają, że podczas podawania doustnego glutaminianu, w dawce 30 mg/kg co 20 minut przez 220 minut, stężenie jego w osoczu osiąga maksimum w 80 minucie od rozpoczęcia suplementacji. Co więcej badacze ci nie

3
Tab.

Zawartość wolnego kwasu L-glutaminowego lub glutaminanu w produktach naturalnych oraz niektórych środkach spożywczych

Źródło pokarmowe	Wolny kwas L-glutaminowy [mg/100 g]		Glutaminian [mg/100 g]
	Yamaguchi (2000) [26]	Ninomiya (1998) [27]	Kurihara (2009) [2]
Mięso i drób			
Kaczka		69	
Kurczak	22	44	
Wołowina	10	33	
Wieprzowina	9	23	
Szynka dojrzewająca			340
Owoce morza i ryby			
Przegrzebek	140		140
Krab królewski z Alaski	72		
Krab niebieski	43		
Krab (różne)			20–80
Krewetka biała	20		
Krewetka Kuruma			120
Krab śnieżny	19		
Makrela		36	
Łosoś		20	
Sardele (Anchovies)			630–1440
Jeżowiec			100
Małż japoński			90
Wodorosty/głony			
Listownice (Kombu)	1608		1200–3400
Szkarłatnica zielona	1378		
Undaria pierzastodzielna (Wakame)	9		
Nori (wodorosty)			1380
Warzywa			
Pomidory (świeże)	246	246	150–250
Cyfomandra grubolistna (tamarillo)			470–1200
Zielony groszek	106	200	
Kukurydza	106	130	
Cebula	51		
Kapusta	50		
Zielone szparagi	49		
Szpinak	48	39	
Marchew		33	
Zielona papryka		32	
Ziemniak	10	10	30–100
Czosnek			110
Kapusta pekińska			40–90
Marchewka			40–80
Cebula			20–50
Owoce			
Awokado	18		
Kiwi	5		
Winogrona	5		
Jabłka	4		

Mleko			
Ludzkie	19	22	
Kozie	4		
Krowie	1	2	
Jaja			
Żółtko			50
Sery			
Parmezan	1680	1200	
Emmentaler	308	308	
Cheddar	182		
Ser (różne gatunki)			300–1680
Grzyby			
Grzyby Shiitake (świeże)	71		
Pieczarki	42		
Sosy sojowe i rybne			
Korea	1264		
Chiny	926		
Japonia	782		
Filipiny	412		
Sos rybny			620–1380
Sos sojowy (różne)			410–1260
Inne			
Zielona herbata			220–670

zaobserwowali żadnych reakcji ubocznych, związanych z doustnym podawaniem MSG, w badanej grupie osób [41]. Według obserwacji Graham i wsp. [42] nadmierne spożycie MSG zwiększa stężenie glutaminianu i asparagianu w osoczu jedynie przez 1–2 godziny od spożycia.

Czy rzeczywiście istnieje związek pomiędzy glutaminianem sodu a zespołem chińskiej restauracji i innymi manifestacjami nadwrażliwości

Związek z występowaniem zespołu chińskiej restauracji ze spożyciem nadmiernej ilości glutaminianu, choć postulowany od ponad 40 lat nie został nigdy udokumentowany w sposób nie budzący wątpliwości.

W publikacjach dotyczących tego tematu zwraca uwagę niedoskonałość zastosowanego warsztatu badawczego [43-44]. Według Geha i wsp. [44] badania kliniczne, dotyczące nadwrażliwości na MSG, były prowadzone z różnym stopniem rygorystyczności w projektowaniu eksperymentów. Warsztat badawczy rozciągał się od badań ankietowych przez otwarte próby prowokacji do prowokacji podwójnie ślepych, kontrolowanych placebo (DBPC). Grupy badane często obejmowały stosunkowo mało osób. Wnioskowanie niejednokrotnie było oparte na subiektywnej ocenie występowania objawów sugerujących syndrom chińskiej restauracji zgłaszanych przez pacjenta. Opiswane objawy często nie znajdowały potwierdzenia w wynikach niezależnych obserwa-

cji przeprowadzonych w czasie prób prowokacyjnych. Większość badań nie wykazała znaczących reakcji na MSG podany doustnie. Wyniki badań ankietowych i klinicznych związanych z MSG w populacji ogólnej nie wskazują jednoznacznie na istnienie zależności pomiędzy spożywaniem MSG dodanego do potraw a obserwowanymi objawami nadwrażliwości. W 2000 roku Geha i wsp. [45] opublikowali wyniki randomizowanego, wielośrodkowego badania opartego na podwójnie zaślepionych, wielokrotnych, krzyżowych próbach prowokacji kontrolowanych placebo, których celem była ocena związku spożywania glutaminianu sodu z objawami wchodzącymi w spektrum zespołu chińskiej restauracji. Jest to aktualnie najlepiej zaprojektowane badanie dotyczące tego zagadnienia, jakie można znaleźć w dostępnych źródłach literaturowych. Badanie prowadzone było na 130 ochotnikach w wieku od 18 do 60 lat. Kryteria włączenia obejmowały zgłoszenie co najmniej 2 z następujących dolegliwości w ciągu 4 godzin po posiłku, które zawierał dodatek MSG: uczucie ogólnego osłabienia, uczucie napięcia mięśniowego, uczucie drgania mięśni, uczucie zaczerwienienia, uczucie pocenia się, uczucie pieczenia, ból głowy - migrena, ból w klatce piersiowej, kotatanie serca i uczucie drętwienia - mrowienia. Z projektu wykluczono osoby ze zdiagnozowanymi chorobami przewlekłymi w obszarze mięśnia sercowego, płuc, układu nerwowego, chorobami nowotworowymi oraz kobiety w ciąży. Prowokacja była prowadzona według czterech



protokołów, które przewidywały wielokrotną, krzyżową prowokację przy pomocy MSG rozpuszczonego w 200 ml napoju cytrusowego w dawkach: 0 (placebo), 1,25 mg MSG, 2,5 mg MSG oraz 5 mg MSG. Przedostatni etap przewidywał podanie 5 mg MSG w kapsułkach, zaś w ostatnim protokole podawano 5 mg MSG, które było zaślepione w śniadaniu składającym się z płatków zbożowych i mleka. Za wynik dodatni prowokacji na każdym etapie badania uznawano wystąpienie przynajmniej 2 spośród symptomów „zespołu MSG”. Analizując wyniki swoich badań Geha i wsp. [45] zauważyli, że badani, co prawda, częściej zgłaszali symptomy zespołu MSG po podaniu glutamianu niż po podaniu placebo, ale odpowiedź ta nie była powtarzalna podczas kolejnych prowokacji. Pacjenci zgłaszali różne symptomy po prowokacji w kolejnych protokołach badania. Według Geha i wsp. [45] uzyskane wyniki sugerują, że duże dawki MSG, podawane bez jedzenia, mogą wywoływać więcej objawów niż placebo u osób, które subiektywnie uważają, że mają zespół nadwrażliwości na MSG. Warto podkreślenia jest, że w badaniu tym nie zaobserwowano ani trwałych, ani poważnych skutków spożycia glutamianu. Geha i wsp. [45] zwracają szczególną uwagę na brak powtarzalności objawów pojawiających się u osób reagujących na MSG po kolejnych podaniach glutamianu. Może to sugerować subiektywne podejście do oceny obserwowanych symptomów. Według tych badaczy nie można wykluczyć, że za brak powtarzalności wyników może odpowiadać większa zdolność pewnej grupy populacji do wyczuwania smaku umami. Zjawisko to rzeczywiście powodowałoby trudności z zaślepieniem MSG w próbach prowokacyjnych. To z kolei może ograniczać obiektywizację wyników [45].

Mechanizm wywoływania nadwrażliwości przez glutamian

W jelicie cienkim jest adsorbowane około 20 g/dzień glutamianu pochodzącego z wolnego glutamianu obecnego w pożywieniu oraz z trawienia spożytych białek. Większość dostarczonego wraz z jedzeniem glutamianu jest wykorzystywana jako główny substrat energetyczny dla enterocytów i mikroflory jelitowej. Stanowi on również ważny substrat do syntezy glutationu i innych aminokwasów w jelitach.

Glutamian pochodzący z diety praktycznie nie trafia do tkanek organizmu [2,6,46]. Słabo wchłaniany, metabolizowany lub zużywany na poziomie jelit związek ma stosunkowo niewielkie możliwości wywołania reakcji nadwrażliwości.

Dostępne wyniki badań wskazują jednak, że choć glutamian sodu jest uznawany zarówno przez ekspertów EFSA [37] jaki FDA (ang. Food and Drug Administration) [47] za bezpieczny dodatek do żywności, to nie da się wykluczyć, że istnieje populacja osób, które są nadmiernie wrażliwe na ten związek.

Do tej pory postulowano wiele różnych, prawdopodobnych mechanizmów za pomocą których MSG może wywoływać reakcje nadwrażliwości [48]. Żadne z dostępnych badań nie określa jednak jednoznacznie mechani-

zmu w jakim przebiega reakcja nadwrażliwości na glutamian monosodowy.

Sugerowano, że CRS przypomina natychmiastową reakcję nadwrażliwości, ponieważ objawy zwykle pojawiają się w ciągu kilku minut do kilku godzin po zjedzeniu pokarmu. Jednak nie ma dowodów na reakcję zależną od IgE. Także charakterystyka wyników opisywanych prób prowokacji, w tym szczególnie brak powtarzalności objawów oraz zależność ich występowania i siły od dawki spożytego MSG nie potwierdza hipotezy IgE zależnego mechanizmu reakcji. Wydaje się, że nieimmunologiczny charakter tych reakcji jest bardziej prawdopodobny [35,45,49,50]. Warto podkreślić również, że choć obserwuje się zależność wystąpienia i stopnia nasilenia objawów nadwrażliwości na MSG od przyjętej dawki glutamianu to nie ma zgodności co do tzw. dawki progowej MSG, czyli koniecznej do wywołania objawów niepożądanych. Według Yanga i wsp. [49] u osób predysponowanych wynosi ona 2,5 g MSG, zaś Schaumburg i wsp. [35] postulują, że dawka ta jest różna dla poszczególnych osób i jest cechą bardzo indywidualną.

Oprócz ewentualnych mechanizmów immunologicznych nadwrażliwości na glutamian rozpatrywano także różne nieimmunologiczne przyczyny wyzwalające objawy zespołu chińskiej restauracji, w tym między innymi acetylocholinozę, niedobór witaminy B6, refluksowe zapalenie przełyku czy toksyczność histaminy pochodzącej z potraw.

Ghadimi i wsp. [51] zasugerowali, że CRS jest wynikiem wzrostu acetylocholiny, który spowodowany jest spożyciem MSG w dużych dawkach. Według tych badaczy spożyty glutamian jest przekształcany w acetylocholiny poprzez cykl kwasów trikarboksylowych (TCA). Teoria to opiera się na podobieństwie pomiędzy objawami CRS a objawami występującymi po wstrzyknięciu acetylocholiny (jak np. uderzenia gorąca, uczucie ciepła, pulsowanie w głowie, kołatanie serca, zwężenie mostka). Stwierdzono również, że objawy CRS mogą być modulowane za pomocą leków wpływających na mechanizmy cholinergiczne [51]. Mechanizmu tego nie potwierdza jednak metabolizm glutamianu w przewodzie pokarmowym, gdyż aminokwas ten praktycznie całkowicie zużywany jest lokalnie i nie właściwie ulega wchłanianiu [2,6,46].

Folkers i wsp. [52] zasugerowali, że występowaniu nadmiernej wrażliwości na MSG sprzyja niedobór witaminy B6. Badacze ci zaobserwowali, że suplementacja witaminy B6 zapobiega objawom CRS u osób, które doświadczyły ich w przeszłości. Z tą teorią wydają się być spójne obserwacje, iż MSG zdecydowanie częściej wywołuje reakcje nadwrażliwości podawany bez jedzenia, aniżeli w sytuacji gdy jest dodany do pokarmu [35,39,40].

Ciekawa koncepcja mechanizmu nadwrażliwości na MSG została zaproponowana przez Kenney [53]. Zasugerował on, że objawy obserwowane w CRS są przypadkiem refluksowego zapalenia przełyku spowodowanym drażniącym działaniem MSG. Objawy podobne do obserwowanych w zespole nadwrażliwości na MSG mogą być prowokowane działaniem innych drażniących

pokarmów takie jak kawa, sok pomarańczowy czy sok pomidorowy [54]

Wydaje się, że w kontekście zapewnienia bezpieczeństwa osobom nadwrażliwym na MSG warto także zwrócić uwagę na fakt, iż wolny glutaminian jest związkami raczej termostabilnym [2], co może mieć istotne znaczenie w odniesieniu do ograniczenia możliwości wywołania symptomów z obszaru „zespołu objawów MSG”.

Ciekawym spostrzeżeniem jest również fakt, iż nie spotyka się opisów dotyczących nadwrażliwości na glutaminian naturalnie występujący w pożywieniu. Różni badacze zwracają również uwagę na to, że reakcje nadwrażliwości na podany doustnie glutaminian sodu są relatywnie częstsze w przypadku, gdy podawany jest on bez jedzenia niż w sytuacji, gdy stanowi dodatek do potrawy. Sugeruje to jakoby pokarm pełnił rolę ochroną względem szkodliwego działania glutaminianu.

Hajhihasani i wsp. [13] przeanalizowali wiele naturalnych produktów, które mogą zapobiegać negatywnym skutkom spożycia glutaminianu. Uznali oni, że korzystny wpływ, przeciwdziałający niepożądanym skutkom wywołanym przez MSG dodawany do potraw mogą mieć m. in. kurkumina z *Curcuma longa*, alkaloidy imbiru (*Zingiber officinale*), likopen

z pomidora (*Solanum lycopersicum*), kwas rozmarynowy z rozmarynu (*Rosmarinus officinalis*), piperyna z pieprzu (*Piper nigrum*), zielona herbata czy nagietek (*Calendula officinalis*).

Podsumowanie

Z dostępnej literatury wynioskować można, iż spektrum niekorzystnych działań jakie może wywierać glutaminian dodany do potraw jest bardzo szerokie i obejmuje zarówno reakcje nadwrażliwości jak i szereg reakcji toksycznych, psychotycznych czy otyłość. Choć doniesienia o prawdopodobnej nadwrażliwości na MSG pojawiają się od wielu lat, to nie znajdują one jednoznacznie potwierdzenia w przeprowadzanych badaniach. Nie można jednak wykluczyć, że choć MSD uznawany jest przez panele eksperckie za substancję raczej bezpieczną to istnieje pewna grupa osób nadmiernie reagująca na ten związek, jeśli jest on sztucznie dodany do pożywienia.

Mechanizm ewentualnych reakcji nadwrażliwości na MSG nie został jednak jak dotąd jednoznacznie zidentyfikowany. Dane pochodzące z dostępnych badań sugerują jednak iż nie jest to reakcja na podłożu immunologicznym, a w szczególności nie wydaje się być zależna od IgE.

Prace nadesłano

1.03.2022

Zaakceptowano do druku 27.06.2022

Konflikt interesów nie występuje.

Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

Autorka korespondencyjna:

Dr n. med. Kinga Lis

Katedra Alergologii, Immunologii Klinicznej i Chorób Wewnętrznych CM w Bydgoszczy UMK w Toruniu

Ul. K. Ujejskiego 75

85-164 Bydgoszcz

Tel. 52 36 55 552

e-mail: kinga.lis@cm.umk.pl

- Piśmiennictwo:** 1. Kostyra E. Substancje wzmacniająca smak i ich rola w żywności wygodnej. Postępy Techniki Przetwórstwa Spożywczego, 2008;2:92-99. 2. Kurihara K. Glutamate: from discovery as a food flavor to role as a basic taste (umami). Am J Clin Nutr 2009;90:719S-722S. 3. Palczyński C.: Dodatki do żywności a zdrowie. Alergia, 2015, 1: 39-43 Palczyński C.: Dodatki do żywności a zdrowie. Alergia, 2015, 1: 39-43. 4. Komorowska A, Sieliwanowicz B, Stecka K. Intensyfikatory smaku – charakterystyka, otrzymanie i zastosowanie. Żywność, 2002;4(33):30-40. 5. Kwok RH. Chinese-restaurant syndrome. N Engl J Med 1968;278(14):796. 6. Raiten DJ, Talbot JM, Fisher KD. Executive summary from the report: analysis of adverse reactions to monosodium glutamate (MSG). J Nutr 1995;125(11):2891S-2906S. 7. Allen DH, Delohery J, Baker G. Monosodium L-glutamate-induced asthma. J Allergy Clin Immunol 1987;80:530-5307. 8. Van Bever HP, Docx M, Stevens WJ. Food and food additives in severe atopic dermatitis. Allergy 1989;44:588-94. 9. Gann D. Ventricular tachycardia in a patient with the "Chinese Restaurant Syndrome." South Med J 1977;70:879-81. 10. Jinap S, Hajeb P. Glutamate. Its applications in food and contribution to health. Appetite 2010; 55(1):1-10. 11. Freeman M. Reconsidering the effects of monosodium glutamate: a literature review. J Am Acad Nurse Pract 2006;18(10):482-486. 12. Stevenson DD. Monosodium glutamate and asthma. J Nutr 2000;130(4):1067S-1073S. 13. Hajhihasani MM, Sohelli V, Zirik MR i wsp. Natural products as safeguards against monosodium glutamate-induced toxicity. Iran J Basic Med Sci 2020;23(4):416-430. 14. He1 K, Zhao L, Daviglus ML i wsp. Association of monosodium glutamate intake with overweight in Chinese adults: the INTERMAP Study. Obesity (Silver Spring) 2008; 16(8):1875-1880. 15. Pooja Kumar P, Kraal AZ, Prawdzik AM i wsp. Dietary Glutamic Acid, Obesity, and Depressive Symptoms in Patients With Schizophrenia. Front Psychiatry 2020;11:620097. Published online 2021 Jan 21. doi: 10.3389/pspy.2020.620097. 16. Obayashi Y, Nagamura Y. Does monosodium glutamate really cause headache?: a systematic review of human studies. J Headache Pain 2016;17:54. doi: 10.1186/s10194-016-0639-4. 17. Permoda-Opis A, Rybakowski J. Koncepcja glutaminergiczna chorób afektywnych. Psychiatria Polska; 2011, 46(6):875-888. 18. Shtyer JA, Flavell FA, Bailis W. Metabolic signaling in T cells. Cell Research 2020;30:649-659. 19. Shanker A, de Aquino MT, Hodo T, Uzhachenko R. Glutamate receptors provide costimulatory signals to improve T cell immune response. J Immunol 2018;200(1 Supplement):47.24. 20. Hansen AM, Caspi RR. Glutamate joins the ranks of immunomodulators. Nat Med. 2010;16(8):856-8. doi: 10.1038/nm0810-856. 21. Pacheco R, Gallart T, Luis C, Franco R. Role of glutamate on T-cell mediated immunity J Neuroimmunol. 2007;185(1-2):9-19. 22. Stańska K, Krzeski B. The umami taste: from discovery to clinical use. Otolaryngol Pol 2016;70(4):10-5. 23. Kurihara K. Umami the Fifth Basic Taste: History of Studies on Receptor Mechanisms and Role as a Food Flavor. Biomed Res Int 2015;2015:189402. doi: 10.1155/2015/189402. Epub 2015 Jul 12. 24. https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PL/TXT/PDF/?uri=CELEX:32011R1129&from=FR (dostęp 23.02.2022) 25. Beyreuther K, Biesalski HK, Fernstrom JD i wsp. Consensus meeting: monosodium glutamate - an update. Eur J Clin Nutr 2007; 61(3):304-313. 26. Yamaguchi S., Ninomiya K.: Umami and food palatability. The Journal of Nutrition 2000;130(4S Suppl.):921-926. 27. Ninomiya K. Natural occurrence. Food Reviews International 1998;14:177-211. 28. Sgobba E, Blöbaum L, Wendisch VF. Production of Food and Feed Additives From Non-food-competing Feedstocks: Valorizing N-acetylmuramic Acid for Amino Acid and Carotenoid Fermentation With Corynebacterium glutamicum. Front Microbiol 2018;9:2046. 29. Mekkodathil A, Sathain B. Monosodium Glutamate and Chinese Restaurant Syndrome: separating facts from fiction. Medical Science 2017;5(3):35-36. 30. Chinese restaurant syndrome. Canad. Med. Ass. J. CORRESPONDENCE, 1968;99:1206-120. 31. Kerr GR, Wu-Lee M, El-Lozy M i wsp. Prevalence of the "Chinese restaurant syndrome". J Am Diet Assoc 1979;75(1):29-33. 32. Hughes JM, Horwitz MA, Merson MH i wsp. Foodborne disease outbreaks of chemical etiology in the United States, 1970-1974. Am J Epidemiol 1977;105(3):233-244. 33. Selvaraj I, Parameswari PJ, Preethi S. Prevalence of Chinese restaurant syndrome among medical students in Chennai. Nat J Res Com Med 2012;1(4):178-241. 34. Kenney R, Tidball C. Human Susceptibility to Oral Monosodium L-glutamate. Am J Clin Nutr 1972; 25:140-146. 35. Schaumburg HH, Byck R, Gerstl R, Mashman JH. Monosodium L-Glutamate: Its Pharmacology and Role in the Chinese Restaurant Syndrome. Science 1969;163(3869):826-828. 36. Kerr GR, Wu-Lee M, El-Lozy M, McGandy R, Stare FJ. Objectivity of food-symptomatology surveys. Questionnaire on the "Chinese restaurant syndrome". J Am Diet Assoc 1977;71(3):263-268. 37. Mortensen A, Aguilar F, Crebelli R i wsp. Scientific Opinion on the re-evaluation of glutamic acid (E 620), sodium glutamate (E 621), potassium glutamate (E 622), calcium glutamate (E 623), ammonium glutamate (E 624) and magnesium glutamate (E 625) as food additives. EFSA Journal 2017;15(7):4910.90pp. https://doi.org/10.2903/j.efsa.2017.4910 38. Walker R, Lupien, JR. The Safety Evaluation of Monosodium Glutamate. J Nutr 2000;130(4S Suppl.):1049S52S. 39. https://www.foodstandards.gov.au/publications/documents/MSG%20Technical%20Report.pdf (dostęp 23.02.2022) 40. Boisrobert COS, Stjepanovic A, Lelieveld H. Ensuring global food safety: Exploring global harmonization: Academic Press; 2009. 41. Rutten EP, Engelen MP, Wouters EF, i wsp. Effect of glutamate ingestion on whole-body glutamate turnover in healthy elderly and patients with chronic obstructive pulmonary disease. Nutrition 2006;22:496-503. 42. Graham TE, Sgro V, Friars D, Gibala MJ. Glutamate ingestion: the plasma and muscle free amino acid pools of resting humans. Am J Physiol Endocrinol Metab 2000;278:E83-89. 43. Zanfirescu A, Ungurianu A, Tsatsakis AM i wsp. A review of the alleged health hazards of monosodium glutamate. Compr Rev Food Sci Food Saf 2019;18(4):1111-1134. 44. Geha RS, Beiser A, Ren C i wsp. Review of alleged reaction to monosodium glutamate and outcome of a multicenter double-blind placebo-controlled study. J Nutr 2000;130(4S Suppl.):1058S-62S. 45. Geha RS, Beiser A, Ren C i wsp. Multicenter, double-blind, placebo-controlled, multiple-challenge evaluation of reported reactions to monosodium glutamate. J Allergy Clin Immunol 2000;106(5):973-890. 46. Reeds PJ, Burrin DG, Stoll B and Jahoor F. Intestinal glutamate metabolism. J Nutr 2000;130:978S-982S. 47. https://www.fda.gov/food/food-additives-petitions/questions-and-answers-monosodium-glutamate-msg (dostęp 23.02.2022) 48. MONOSODIUM GLUTAMATE Safety Assessment TECHNICAL REPORT SERIES NO. 20 FOOD STANDARDS AUSTRALIA NEW ZEALAND June 2003 https://www.foodstandards.gov.au/publications/documents/MSG%20Technical%20Report.pdf (dostęp 23.02.2022) 49. Yang WH, Drouin MA, Herbert M i wsp. The monosodium glutamate symptom complex: assessment in a double-blind, placebo-controlled, randomized study. J Allergy Clin Immunol 1997;99(6Pt1):757-762. 50. Pulce C, Vial T, Verdier F i wsp. The Chinese restaurant syndrome: a reappraisal of monosodium glutamate's causative role. Adverse Drug React. Toxicol. Rev 1992;11:19-39. 51. Ghadimi, H, Kumar S, Abaci F. Studies on monosodium glutamate ingestion. Biochemical explanation of the Chinese restaurant syndrome. Biochem. Med. 1971;5:447-456. 52. Folkers K, Shizukuishi S, Willis i wsp. The biochemistry of vitamin B6 is basic to the cause of the Chinese restaurant syndrome. Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem 1984;365 405-414. 53. Kenney RA. The Chinese restaurant syndrome: an anecdote revisited. Food Chem Toxicol 1986;24:351-354. 54. Price SF, Smithson KW, Castell DO. Food sensitivity in reflux esophagitis. Gastroenterology 1978;75:240-243. 55. https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PL/TXT/PDF/?uri=CELEX:32011R1129&from=FR (dostęp 21.02.2022)