

## Effetti dell'acido glutammico e di altri amminoacidi somministrati per via parenterale a topini neonati e adulti (\*)

L'acido glutammico viene sempre più frequentemente usato, sotto forma di sale monosodico, come correttivo del sapore. Il glutammato monosodico (GMS) infatti, pur essendo, allo stato puro, praticamente insapore, migliora il gusto dei cibi, esaltando alcuni sapori e sopprimendone altri, con meccanismo non ben chiaro.

In Europa, fino ad alcuni anni fa, il GMS veniva usato essenzialmente nei dadi per brodo; ora, però, se ne sta diffondendo l'uso come sapidizzante in altri alimenti. Il suo impiego è particolarmente diffuso in Estremo Oriente: in Giappone il consumo giornaliero *pro capite* supera i 2 g, contro i 0,35 dell'America e i 0,13 dell'Europa.

Secondo Schaumburg *et al.*<sup>1,2</sup> l'uso del GMS non è scevro da inconvenienti; esso sarebbe il responsabile della «sindrome del ristorante cinese», consistente in vampate di calore, pressione facciale e dolori precordiali, che si riscontra in alcuni individui dopo ingestione, a stomaco vuoto, di una porzione di zuppa cinese contenente circa 5 g di GMS. L'acido l-glutammico libero, come tale o salificato, sarebbe attivo generalmente alla dose di 3-5 g per via orale o di 100-200 mg per via endovenosa. È da pensare che l'ingestione di una dose anche maggiore di acido glutammico combinato nelle proteine non dà disturbi, probabilmente perchè viene immesso in circolo gradualmente, man mano che si libera nell'idrolisi digestiva.

In seguito alla suddetta segnalazione, Olney<sup>3</sup> ha saggiato la tossicità a lungo termine dell'acido glutammico ed ha trovato che topini neonati, iniettati, per via sottocutanea, con forti dosi di GMS per 10 giorni consecutivi, mostravano, dopo alcuni mesi, un peso più elevato e una forma più tozza, un aspetto più torpido e inoltre alterazioni istologiche a carico del fegato, nonché di alcuni distretti endocrini e nervosi. Le modificazioni erano di scarsa entità o nulle nei topini adulti sottoposti allo stesso trattamento.

I risultati di Olney trascendono l'interesse per i danni, reversibili e non gravi, causati dall'acido glutammico in alcuni individui particolarmente sensibili, amanti di certe raffinatezze della cucina cinese. Abbiamo perciò voluto riprendere i suoi esperimenti, estendendoli, per confronto, ad altri amminoacidi.

### Parte sperimentale

Abbiamo usato i seguenti amminoacidi: acido l-glutammico, l-glutammina, acido l-aspartico, l-lisina, glicina, tutti prodotti puri per analisi (C. Erba o Merck).

Cinque gruppi di 10 topini neonati, di ceppo Swiss, furono iniettati per via sottocutanea, dal 2° giorno dopo la nascita per 10 giorni consecutivi, con dosi crescenti dei cinque amminoacidi suddetti, in soluzione acquosa concentrata portata a pH 7-8; le dosi di acido glutam-

(\*) Comunicazione presentata al Congresso delle Società Italiane di Biologia sperimentale, di Fisiologia, di Biochimica e di Nutrizione umana (Palermo, settembre 1971).

mico erano uguali a quelle usate da Olney (crescenti da 2,0 a 4,4 mg/g); quelle degli altri amminoacidi erano molarmente corrispondenti. Gli animali di controllo furono iniettati con soluzione fisiologica.

Altrettanti gruppi di topini adulti, di sesso femminile, furono iniettati per via intraperitoneale, sempre per 10 giorni consecutivi, con 0,82 mmoli al giorno dei cinque amminoacidi; un altro gruppo servi di controllo.

Degli stessi amminoacidi si determinò la  $DL_{50}$ , iniettandoli per via intraperitoneale in topini del peso di 20 g; si prese in considerazione la morte dopo 24 ore.

#### Risultati e discussione

Gli effetti dell'acido glutammico nei topini neonati sono risultati in gran parte coincidenti con quelli descritti da Olney: gli animali erano torpidi e avevano un aspetto piuttosto tozzo; il pelo era arruffato. Per contro, le curve di crescita, seguite per 9 mesi, non hanno mostrato una netta differenza rispetto a quelle dei controlli. Gli animali trattati con gli altri amminoacidi non differivano apprezzabilmente dai controlli. Lo stesso dicasi per gli animali adulti.

Dopo 9 mesi dal trattamento, gli animali furono sacrificati e si allestirono preparati istologici dei fegati, delle ovaie e dei surreni. I fegati dei topini trattati dalla nascita con acido glutammico mostravano, nei preparati colorati con Sudan III, una degenerazione grassa centrolobulare; quelli dei topini adulti trattati con acido glutammico, come pure quelli dei topini trattati dalla nascita con acido aspartico o con lisina, mostravano una degenerazione grassa panlobulare (Fig. 1). Nessuna alterazione epatica era visibile nei topini degli altri gruppi. Le ovaie di alcuni dei topini neonati trattati con lisina mostravano un certo grado di sclerosi. Nulla è risultato a carico dei surreni.

I valori della  $DL_{50}$  sono riportati nella Tab. 1; da essa risulta evidente che la tossicità acuta non dipende dal tenore in azoto.

TABELLA 1

Valori della  $DL_{50}$  espressi in g/kg (con limiti fiduciali per  $P = 0,05$ ), in mmoli/kg e in mgatomi di N/kg

Amminoacido	g/kg	mmoli/kg	mgatomi di N/kg
Acido glutammico . . . . .	4,70 (5,52-4,00)	31,9	31,9
Glutammina . . . . .	21,2 (31,8-14,1)	145	290
Acido aspartico . . . . .	4,75 (5,23-4,31)	35,7	35,7
Lisina . . . . .	7,16 (7,74-6,63)	49,0	98,0
Glicina . . . . .	5,89 (7,15-4,86)	78,5	78,5

Le conclusioni della nostra ricerca si possono così riassumere. L'acido glutammico, iniettato a forti dosi, ha dato, sia in topini neonati che in topini adulti, a lungo termine, alterazioni epatiche. Qualche effetto hanno mostrato anche, ma solo in topini neonati, l'acido aspartico e la lisina. Glutammina e glicina sono risultate innocue.

Si può notare che l'acido glutammico, la cui tossicità, sia acuta che cronica, è decisamente maggiore di quella della glutammina, ha rispetto a questa una maggiore polarità. La stessa osservazione possiamo fare per gli altri amminoacidi da noi saggiati: la maggior tossicità dell'acido aspartico e della lisina rispetto a quella della glicina corrisponde ad una più elevata polarità dei primi due amminoacidi rispetto al terzo.

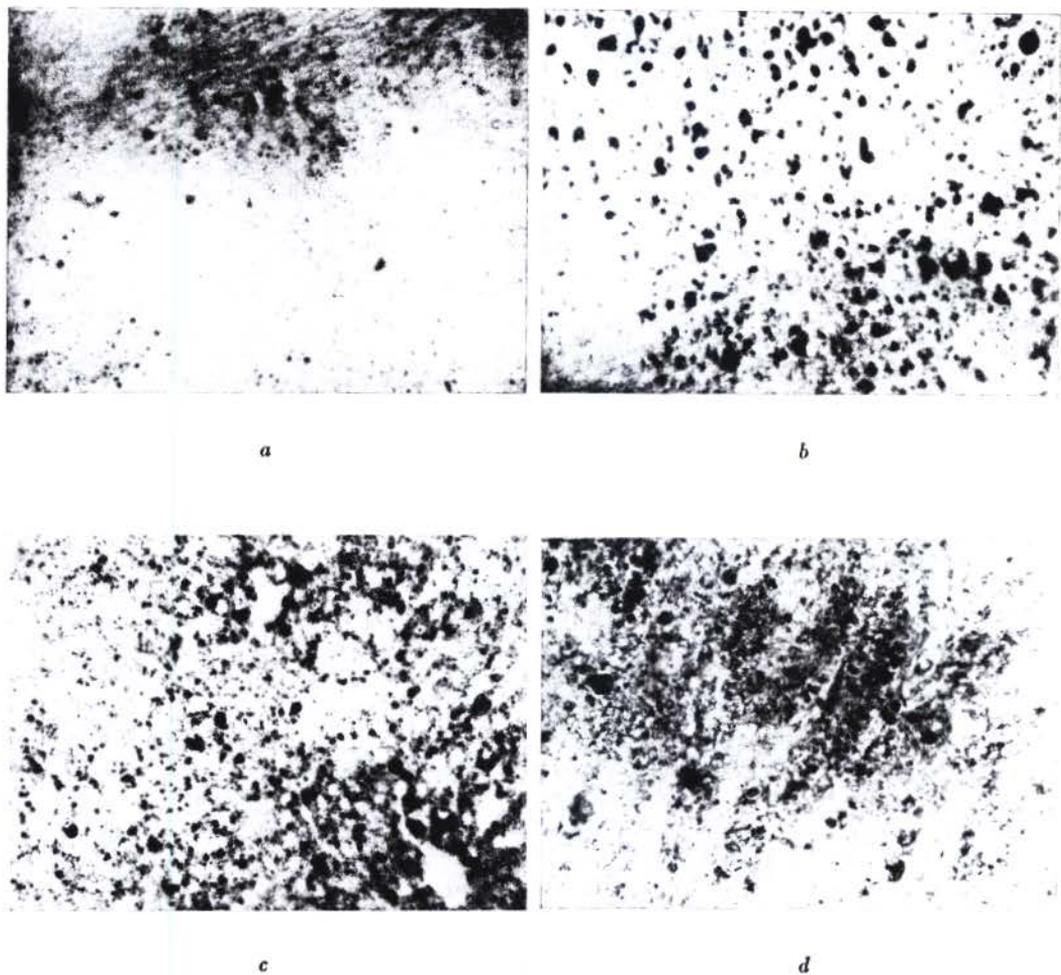


Fig. 1. — Preparati istologici di fegati di topini (X 250; colorazione con Sudan III). a) Controlli; b) Acido glutammico; c) Acido aspartico; d) Lisina (trattamenti dal 2° giorno di vita, per 10 giorni consecutivi: v. 1 testo).

I nostri risultati non sono in contrasto con le più recenti osservazioni sull'argomento, pubblicate mentre i nostri esperimenti erano in corso o appena ultimati. Mentre le lesioni cerebrali segnalate da Olney<sup>3</sup> sono state confermate da alcuni AA.<sup>4</sup> (nel topino), negate da altri<sup>5,6</sup> (nel topino, nel ratto, nel cane), l'aumento di peso corporeo di topini neonati non è stato riscontrato, a 50 giorni dal trattamento, da Prabhu e Oester<sup>7</sup>. Mushahwar e Koepe<sup>8</sup> hanno osservato convulsioni in ratti neonati iniettati con forti dosi di glutammato o di aspartato, ma non di glicina; la tossicità non è dovuta al sodio, né sembra legata all'azoto.

Quanto alle implicazioni di carattere sanitario che possono avere le manifestazioni osservate, in animali da laboratorio, da noi e da altri, c'è da notare quanto segue:

1) gli effetti osservati sono stati provocati da dosi molto elevate, somministrate per via parenterale;

2) nelle condizioni suddette, l'acido glutammico non è il solo aminoacido capace di effetti indesiderati;

3) gli effetti sono stati assenti o di minor rilievo negli animali adulti.

Per contro c'è da aggiungere che:

1) gli effetti dell'acido glutammico sono stati più evidenti di quelli degli altri aminoacidi saggiati;

2) in base a pubblicazioni di vari AA., alte dosi di acido glutammico, somministrate per via parenterale, hanno dato manifestazioni tossiche nei neonati di diverse specie, dal macaco<sup>9</sup> al pollo<sup>10</sup>.

Riteniamo pertanto che, pur essendo esagerato l'allarmismo sull'uso del GMS come additivo alimentare, bisognerebbe evitarne un uso indiscriminato negli alimenti destinati alla prima infanzia, fino a che un'ulteriore rigorosa sperimentazione non ne abbia appurata l'assoluta innocuità dopo una prolungata e abbondante introduzione per via orale.

Quanto all'uso farmaceutico che si fa, con varie indicazioni, dei cinque aminoacidi, suddetti, non sembrano sussistere controindicazioni all'impiego per via orale; è lecito, invece, avanzare qualche riserva sull'uso per via parenterale dell'acido glutammico, dell'acido aspartico e della lisina, in relazione alla posologia, alla durata del trattamento ed all'età dei soggetti.

Ricevuto il 20 gennaio 1972.

ALDO GAUDIANO e MARIA ROSARIA RIVERSO (\*)

Laboratori di Biologia

<sup>1</sup> SCHAUMBURG, H. H. & R. BYCK. *New Engl. J. Med.*, **279**, 105 (1968).

<sup>2</sup> SCHAUMBURG, H. H., R. BYCK, R. GERSTL & J. H. MASHMAN. *Science*, **163**, 826 (1969).

<sup>3</sup> OLNEY, J. W. *Science*, **164**, 719 (1969).

<sup>4</sup> AREES, E. A. & J. MAYER. *Science*, **170**, 549 (1970).

<sup>5</sup> OSER, B. L., S. CARSON, E. E. VOGIN & G. E. COX. *Nature*, **229**, 411 (1971).

<sup>6</sup> ADAMO, N. J. & A. RATNER. *Science*, **169**, 673 (1970).

<sup>7</sup> PRABHU, V. G. & Y. T. OESTER. *Arch. Intern. Pharmacodyn. Thérap.*, **189**, 59 (1971).

<sup>8</sup> MUSHAHWAR, I. K. & R. E. KOEPE. *Biochim. Biophys. Acta*, **244**, 318 (1971).

<sup>9</sup> OLNEY, J. W. *Science*, **165**, 1029 (1969).

<sup>10</sup> FIFKOVA, E. & A. VAN HARREVELD. *Exptl. Neurol.*, **28**, 286 (1970).

(\*) Ospite dei Laboratori di Biologia.