

Reacção ao glutamato monossódico – Avaliação por prova de provocação em ocultação simples

Reactions to monosodium glutamate – Single-blind challenge evaluation

Data de recepção / Received in: 14/04/2009

Data de aceitação / Accepted for publication in: 13/05/2009

Rev Port Imunoalergologia 2009; 17 (4): 359-367

Helena Pité¹, Pedro Martins¹, Sara Prates¹, Mário Morais-Almeida²

¹ Serviço de Imunoalergologia / *Immunoallergy Department*, Hospital de Dona Estefânia, Lisboa

² Unidade de Imunoalergologia / *Immunoallergy Unit*, Hospital CUF-Descobertas, Lisboa

RESUMO

Em 1968 foram descritos sintomas autolimitados que surgiam até 30 minutos após refeição em restaurante chinês. Esta síndrome tem sido atribuída ao consumo de glutamato monossódico (GMS), sendo designada por “complexo de sintomas associado ao GMS”. Foi objectivo deste estudo avaliar a resposta ao GMS em dois adultos com história sugestiva de reacção adversa a este aditivo alimentar. Em ocultação simples, foram administrados oralmente, em jejum e em dias diferentes, placebo ou doses crescentes de GMS, até à dose cumulativa de 5 gramas, sendo a prova considerada positiva caso surgissem pelo menos dois sintomas de vinte descritos na literatura. Apenas a prova com GMS foi positiva num doente, que referiu mal-estar geral, astenia e hipersudorese, na dose máxima. À semelhança de outros estudos, os resultados sugerem que doses elevadas de GMS, administradas sem alimentos, podem provocar sintomas em indivíduos com história suspeita de “complexo de sintomas associado a GMS”.

Palavras-chave: Aditivos alimentares, glutamato monossódico, prova de provocação em ocultação simples.

ABSTRACT

In 1968, self limited symptoms appearing within 30 minutes of eating in Chinese restaurants were first described. This syndrome has been attributed to monosodium glutamate (MSG), and called the “MSG symptom complex”. This study aims to evaluate the response to MSG in two patients with a personal history suggestive of adverse reaction to this food additive. The patients underwent single-blind oral challenge, on different days, with placebo or progressive MSG doses up to a cumulative dose of 5g, after overnight fasting. The challenge was considered positive with at least two of the twenty symptoms described in the literature. The MSG challenge was positive in only one patient, eliciting general malaise, asthenia and profuse sweating with the maximum dose of MSG. Similarly to other studies, these data suggest that high MSG doses, ingested without food, can elicit symptoms in patients with a suspected history of “MSG symptom complex”.

Key-words: Food additives, monosodium glutamate, single-blind challenge.

INTRODUÇÃO

Em 1968¹, foi descrito um conjunto de sintomas (paresesias, palpitações e astenia) que surgiam até 30 minutos após “refeição chinesa”, com duração aproximada de duas horas, e que regrediam espontaneamente, situação designada como “síndrome do restaurante chinês” (SRC).

Desde então foram publicados diversos casos clínicos, sendo associados à síndrome um conjunto diversificado de sinais e sintomas, nomeadamente sistémicos (Quadro 1).

De epidemiologia incerta, num estudo de 1977, metodologicamente criticado, encontrou-se uma prevalência autorreferida de SRC de 25%²; posteriormente, estimou-se uma prevalência de 1,8% na população geral, sendo que apenas em 0,19% dos adultos inquiridos existia uma associação entre os sintomas e a ingestão de comida chinesa³.

Esta síndrome tem sido atribuída ao consumo de glutamato monossódico (GMS), sal de uso universal, considerado no grupo de aditivos frequentemente utilizados pela indústria alimentar relacionados com reacções de intolerância⁴. Por esta razão, e por se entender que o termo original era discriminatório, em 1995, foi proposta a substituição do termo SRC por “complexo de sintomas associado ao GMS”⁵. A metodologia-padrão de diagnóstico

INTRODUCTION

The first description of a group of symptoms (paresthesia, palpitations and asthenia) appearing within 30 minutes of eating a “Chinese meal” and lasting approximately 2 hours, with spontaneous resolution, was published in 1968¹ and designated “Chinese restaurant syndrome” (CRS).

Since then, several clinical cases have been published with the association of a diversity of signs and symptoms, namely systemic (Table 1).

Its epidemiology is uncertain. A 1977 study, whose methodology has been criticised, found a self-reported CRS prevalence of 25%²; a later prevalence of 1.8% was estimated in the general population, with only 0.19% of the adults questioned reporting an association between symptoms and ingestion of Chinese food³.

This syndrome has been attributed to the intake of monosodium glutamate (MSG), a universally used salt, part of the group of additives frequently used in the food industry, that can elicit some adverse reactions⁴. For this reason, and since the original term was considered discriminatory, the term “MSG symptom complex” was suggested instead⁵. Standard diagnosis methodology

Quadro I. Lista de vinte sintomas e sinais descritos na literatura como associados à síndrome de complexo de sintomas associado a GMS

Asthenia	Desconforto abdominal
Parestesias	Náusea / vômitos
Sensação de queimadura	Urticária / angioedema
Tensão muscular	Eczema
Fasciculações	Eritema
Tremor	Dispneia / pieira
Cefaleia	Palpitações
Epífora	Dor opressiva torácica
Hipersudorese	Tonturas
Mal-estar geral	Síncope

Table I. List of twenty symptoms and signs described in the literature as associated with the MSG symptom complex

<i>Asthenia</i>	<i>Abdominal pain</i>
<i>Paresthesia</i>	<i>Nausea / vomiting</i>
<i>Burning sensation</i>	<i>Urticaria / angioedema</i>
<i>Muscular tension</i>	<i>Eczema</i>
<i>Fasciculation</i>	<i>Erythema</i>
<i>Tremor</i>	<i>Dyspnoea / wheeze</i>
<i>Headache</i>	<i>Palpitations</i>
<i>Epiphora</i>	<i>Chest tightness</i>
<i>Excessive sweating</i>	<i>Dizziness</i>
<i>General malaise</i>	<i>Syncope</i>

consiste na realização de prova de provocação oral (PPO) com o referido sal⁵.

O objectivo deste estudo foi avaliar a resposta ao GMS em adultos com história provável de “complexo de sintomas associado ao GMS”.

DESCRIÇÃO DOS CASOS CLÍNICOS

Foram estudados dois adultos que referiam pelo menos dois sintomas relacionados com esta síndrome (Quadro I) até uma hora após “refeição chinesa”.

A doente 1, de 42 anos, mencionava mais de seis episódios reprodutíveis de tensão muscular na face e dor torácica opressiva cerca de 30 minutos após diferentes “refeições chinesas”, com remissão espontânea em 15 minutos. Negava episódios semelhantes noutros contextos. Tinha história pessoal de rinoconjuntivite.

O doente 2, de 27 anos, referia história de quatro episódios reprodutíveis de sensação de queimadura, hipersudorese, tensão muscular generalizada, fadiga e mal-estar geral, que tinham ocorrido, exclusivamente, cerca de 30 minutos após “refeição

consists of an oral challenge test (OCT) with the suspected salt⁵.

This study aims to evaluate the response to MSG in two adult patients with a personal history suggestive of “MSG symptom complex”.

CASE STUDIES

We studied two adults who complained of at least two symptoms associated with this syndrome (Table I) appearing within an hour of ingestion of a Chinese meal.

Patient 1, a 42-year-old woman, reported over six episodes of tension of the facial muscles and tightness of the chest within 30 minutes of ingestion of different Chinese meals, with spontaneous remission in 15 minutes. She denied having similar episodes in other contexts. She had a personal history of rhinoconjunctivitis.

Patient 2, a 27-year-old man, cited four episodes of burning sensation, profuse sweating, generalised muscular tension, fatigue and general malaise, which occurred exclusively within 30 minutes of ingestion of Chinese meals,

chinesa”, com resolução espontânea em 15 minutos. Tinha clínica de rinite e alergia alimentar a crustáceos (edema da face e dificuldade respiratória), moluscos (síndrome de alergia oral e edema labial) e pêssego (síndrome de alergia oral).

Nenhum dos doentes apresentava critérios de exclusão para a realização de PPO com GMS: reacção grave prévia, gravidez ou amamentação, doença cardíaca ou pulmonar instável, ingestão de “refeição chinesa” até 48 horas antes.

Valorizaram-se sintomas e exame objectivo, incluindo a medição de parâmetros vitais e funcionais respiratórios (PiKo 1[®], Ferraris Respiratory).

Através de PPO, em ocultação simples, foram administrados, em jejum e em dias diferentes, placebo ou doses crescentes de GMS, utilizando cápsulas opacas de 0,5 gramas (g) de GMS, administradas com água, segundo o esquema: 0,5g (1 cápsula), 1g (2 cápsulas), 1,5g (3 cápsulas), 2g (4 cápsulas), sendo as doses administradas a cada 20 minutos, até à dose cumulativa de 5 gramas.

A prova era considerada positiva caso surgissem pelo menos dois sintomas⁶, tendo a duração prevista de 4 horas; em caso de positividade, seria prolongada até à resolução dos sinais e sintomas.

Para administração do placebo, recorreu-se a cápsulas vazias, sendo o protocolo efectuado de forma idêntica (1 cápsula, 2 cápsulas, 3 cápsulas e 4 cápsulas, a intervalos de 20 minutos).

Foi obtido o consentimento informado.

Os resultados das provas de provocação encontram-se na Figura 1. As provas com placebo foram negativas, tendo o doente 2 referido, isoladamente, sensação de queimadura na região torácica após a quarta toma, com resolução espontânea em 40 minutos.

A prova com GMS foi positiva no doente 2, que referiu mal-estar geral, astenia e hipersudorese visível, 5 minutos após dose cumulativa de 5g, com regressão espontânea em 30 minutos. A doente 1 mencionou tensão muscular 10 minutos após a dose cumulativa de 1,5g e 5 minutos após a dose cumulativa de 5g, com remissão espontânea em 5 e 35 minutos, respectivamente, não preenchendo os critérios de positividade. Não foram registadas alterações dos parâmetros vitais e funcionais.

with spontaneous remission in 15 minutes. He had a personal history of rhinitis and food allergy to shellfish (facial oedema and difficulty breathing), mollusks (oral allergy syndrome and labial oedema) and peach (oral allergy syndrome).

Neither patient presented exclusion criteria for undergoing OCT to MSG: severe prior reaction, pregnancy or breastfeeding, unstable heart or lung disease or ingestion of Chinese food within the last 48 hours.

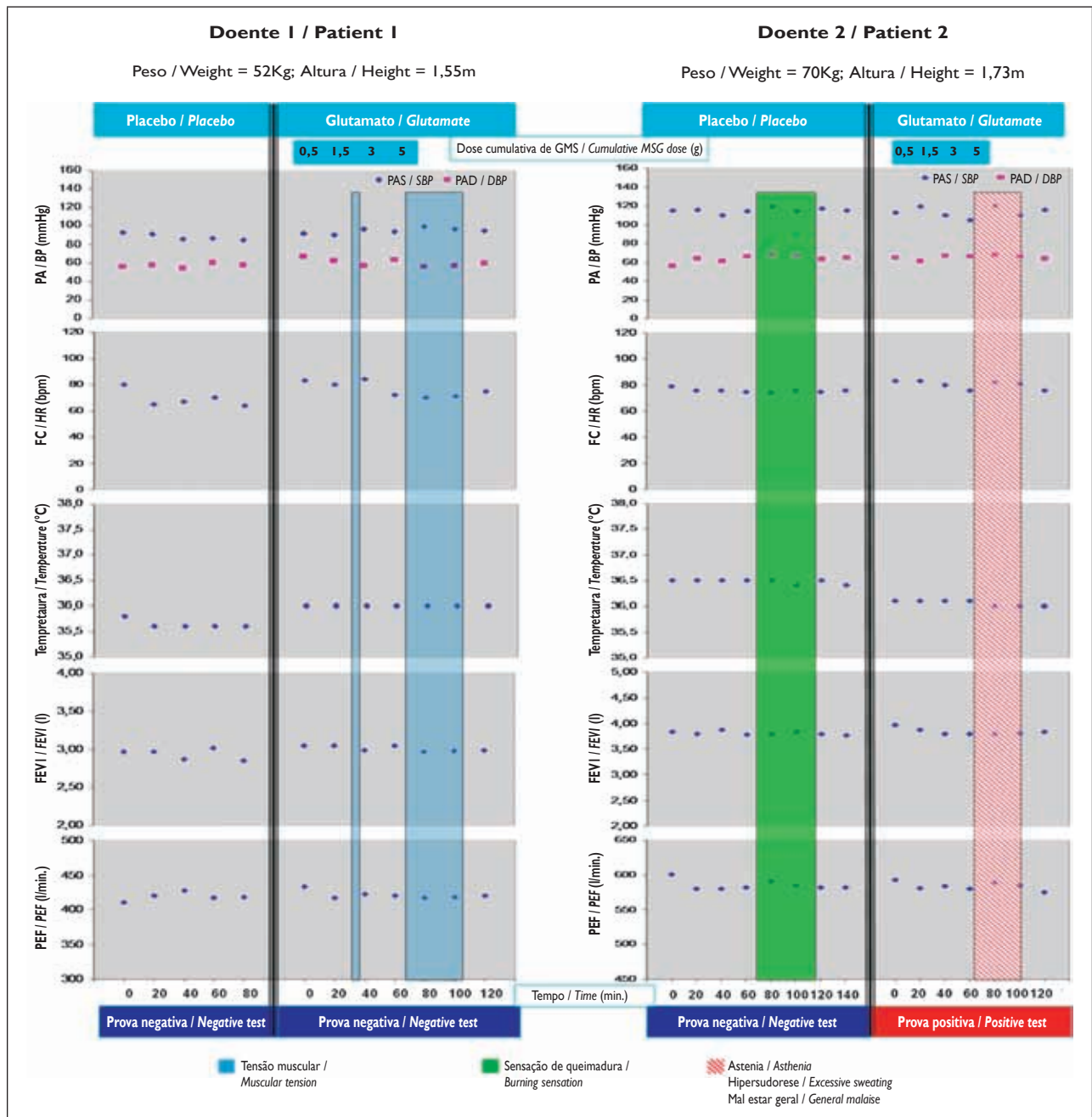
Symptoms were studied and physical exam performed, including assessment of vital signs and functional respiratory parameters (PiKo 1[®], Ferraris Respiratory).

Via single-blind OCT, placebo or increasing doses of MSG were administered with patient fasting, on different days, using opaque capsules of 0.5g of MSG with water, as follows: 0.5g (1 capsule), 1g (2 capsules), 1.5g (3 capsules), 2g (4 capsules), at 20 minute intervals, up to the cumulative 5g dose.

The test was considered positive if at least two symptoms occurred⁶, within a 4 hour period. If a positive reaction occurred, this time period would be extended until the signs and symptoms resolved.

Empty capsules were used to administer the placebo, following an identical protocol (1 capsule, 2 capsules, 3 capsules and 4 capsules, at 20 minute intervals). Informed consent was obtained from both patients.

Figure 1 shows the results of the challenge tests. The tests with placebo were negative, with patient 2 complaining of a burning sensation in the chest after the 4th dose, with spontaneous resolution within 40 minutes. The test to MSG was positive in patient 2, who complained of general malaise, asthenia and visible profuse sweating, five minutes after the cumulative 5g dose, with spontaneous resolution in 30 minutes. Patient 1 complained of muscular tension, 10 minutes after the cumulative dose of 1.5g and 5 minutes after the cumulative dose of 5g, with spontaneous resolution in 5 and 35 minutes, respectively, not meeting the criteria of positivity. No changes in vital and functional parameters were recorded.



Legenda: PEF – débito expiratório máximo instantâneo; FEV₁ – volume expiratório máximo no 1.º segundo; FC – frequência cardíaca; PA – pressão arterial; PAS – pressão arterial sistólica; PAD – pressão arterial diastólica
Legend: PEF – Peak expiratory flow; FEV₁ – forced expiratory volume in the first second; HR – heart rate; BP – Blood pressure; SBP – systolic blood pressure; DBP – diastolic blood pressure

Figura 1. Representação gráfica dos registos de pressão arterial (PA), frequência cardíaca (FC), temperatura, volume expiratório máximo no primeiro segundo (FEV₁), débito expiratório máximo instantâneo (PEF) e sintomas durante as provas com placebo e GMS dos doentes 1 e 2

Figure 1. Graph showing blood pressure (BP), heart rate (HR), temperature, forced expiratory volume in the first second (FEV₁), peak expiratory flow (PEF) and symptoms during the tests with placebo and MSG in patients 1 and 2

DISCUSSÃO

Apesar de a metodologia poder ser discutida, os resultados obtidos sugerem que doses de 5g de GMS, administradas sem alimentos, podem provocar sintomas em doentes com clínica sugestiva. À semelhança do descrito para outros aditivos alimentares, as PPO utilizando cápsulas, em doentes com suspeita de intolerância alimentar, podem ser muito úteis⁴. Analisando os dados das PPO, verifica-se que as queixas foram imediatas, surgindo minutos após a ingestão, tal como é característico. Os sintomas, ligeiros, foram parcialmente semelhantes aos relatados após “refeição chinesa” e regrediram espontaneamente em menos de uma hora. O facto de serem negados sintomas fora deste contexto coloca a hipótese de a reacção ocorrer com a ingestão de quantidades elevadas de GMS. Acrescenta-se que o doente 2 apresentava antecedentes de alergia alimentar, mas os sintomas referidos diferiam dos ocorridos após “refeição chinesa” ou na PPO.

O GMS é o sal de sódio do aminoácido glutamato, constituinte *major* de proteínas animais e vegetais. Alimentos usados pelas suas propriedades de sabor, como cogumelos e tomate, têm elevados níveis de glutamato. O GMS é universalmente utilizado na indústria alimentar como intensificador de sabor, classificado na União Europeia como aditivo alimentar E621. Na dieta europeia é sobretudo adicionado a carne e peixe congelados, sopas enlatadas e temperos para saladas, tendencialmente mais consumidos em refeições pré-preparadas. A sua ingestão média diária nos países industrializados estima-se entre 0,3 e 1,0g, sendo mais elevada nos países asiáticos⁶.

São várias as hipóteses etiopatogénicas propostas para o “complexo de sintomas associados ao GMS”, apesar de nenhuma ter sido provada até ao momento⁵:

1. Os sintomas são semelhantes aos observados após a administração de acetilcolina e podem resultar da conversão do glutamato em acetilcolina pela via do ciclo do ácido tricarbóxico;

DISCUSSION

Although the methodology may be debatable, the results obtained suggest that 5g doses of MSG administered without food can trigger symptoms in patients with suggestive personal history. Similar to that described for other food additives, OCT using capsules can be very useful in patients with suspected food intolerance⁴. Analysis of the OCT data shows that the complaints were immediate, occurring within minutes of intake, which is characteristic. The mild symptoms were partially similar to those described after ingestion of a Chinese meal and spontaneous resolution occurred in less than one hour. Since symptoms occurring outside of this context were denied, it raises the hypothesis of reactions occurring with intake of large amounts of MSG. While patient 2 presented prior food allergy, these symptoms were different from those that occurred after intake of a Chinese meal or in the OCT.

Monosodium glutamate is the sodium salt of the glutamate amino acid, a major constituent of animal and vegetable proteins. Foods used for their flavour, such as mushrooms and tomatoes, have high levels of glutamate. Universally used in the food industry as a flavour enhancer, MSG is classified in the European Union as food additive E621. It is mainly added in the European diet to frozen meat and fish, canned soups and salad dressings, and it is usually more used in pre-prepared meals. Its mean daily intake in industrialised countries is estimated at 0.3-1.0g, and it is higher in Asian countries⁶.

Several aetiopathogenic hypotheses have been raised to explain the “MSG symptom complex”, with none proven so far⁵:

1. The symptoms are similar to those seen after administration of acetylcholine, and could be the result of conversion of glutamate into acetylcholine via the tricarboxylic acid cycle;

2. Os sintomas são resultado de irritação esofágica, dependente essencialmente da concentração de GMS e em menor parte da dose;
3. O quadro clínico é resultado de um aumento da concentração plasmática de sódio;
4. O complexo de sintomas é uma manifestação de deficiência de vitamina B6, visto que pode ser prevenido mediante a suplementação com esta vitamina;
5. Os níveis de histamina observados em algumas refeições chinesas aproximam-se dos valores apontados como tóxicos, consequência da descarboxilação de histidina, que ocorre durante o processo de fermentação utilizado para preparar ingredientes, como o molho de soja.

O “complexo de sintomas associados ao GMS” pode ainda ser consequência de contaminação microbiológica, da ingestão de álcool ou de outros aditivos, que poderão desencadear uma reacção idiossincrática.

A maioria dos trabalhos sobre esta síndrome foi publicada sob a forma de séries de doentes, com grande variabilidade metodológica, tendo a dose de GMS administrada variado entre 3 e 18,5g⁷.

Tarasoff e colaboradores⁸, que utilizaram cápsulas e bebidas especialmente formuladas, com realização de PPO em dupla ocultação contra placebo em 41 doentes, não conseguiram demonstrar uma associação entre GMS e sintomas.

No maior estudo multicêntrico publicado⁶, estudaram-se 130 indivíduos com história provável de reacção ao GMS, efectuando-se PPO em dupla ocultação, com doses de 1,25g, 2,5g, 5g e placebo, em jejum ou com ingestão concomitante de alimentos, sendo o GMS administrado em líquido com sabor a limão. Os resultados sugerem que doses elevadas de GMS (sobretudo 5g), administradas sem alimentos, podem provocar sintomas ligeiros. Contudo, a frequência de resposta foi baixa, não sendo observada quando o GMS foi dado com alimentos.

Destes resultados conclui-se que uma forte relação causa-efeito entre GMS e clínica está longe de ser alcançada⁸.

2. The symptoms are the result of oesophageal irritation, essentially depending on the MSG concentration and, to a lesser extent, on the dose;
3. The clinical picture is a result of an increase in the plasmatic concentration of sodium;
4. The set of symptoms is a manifestation of vitamin B6 deficiency, seeing as it can be prevented by B6 supplementation;
5. The levels of histamine found in some Chinese meals come close to those considered toxic, a consequence of the histidine decarboxylation that occurs during the fermentation process used to prepare ingredients such as soy sauce.

The “MSG symptom complex” could also be a consequence of microbiological contamination or of ingestion of alcohol or other additives, that could trigger an idiosyncratic reaction.

The majority of research on this syndrome was published as patient series, with great methodological variation, and MSG doses ranging from 3 to 18.5g⁷.

Tarasoff *et al.*⁸, who used capsules and especially formulated beverages to perform double-blind placebo controlled OCT in 41 patients, could not demonstrate an association between MSG and the symptoms.

The largest multicentre series in the literature⁶ studied 130 individuals with suspected reaction to MSG. Patients underwent double-blind OCT with 1.25g, 2.5g, 5g doses and placebo, in fasting or with concomitant food intake, with MSG administered in lemon-flavoured liquid. The results showed that high doses of MSG (mostly 5g) administered without food could trigger mild symptoms. However, there was a low frequency of response and none seen when MSG was administered with food. It is concluded from these results that a strong cause-effect relationship between MSG and clinical symptoms is still far off⁸.

Monosodium glutamate is currently recognised by the Food and Drug Administration (FDA) as safe for the

O GMS é actualmente reconhecido pela *Food and Drug Administration* (FDA) como seguro para a população. Estudos toxicológicos no animal demonstraram que a dose letal é de 15 a 18g/kg, sendo neurotóxico em doses elevadas^{9,10}. A FDA considerou que a referência ao GMS nos rótulos dos produtos alimentares, associando-os a reacções adversas, seria suficiente para garantir a saúde pública; posteriormente, optou pela não referência do GMS na rotulagem, reafirmando a ausência de evidência científica estabelecendo que este aditivo cause reacções adversas graves⁹. A dose máxima considerada segura é de 6g/kg¹⁰. Recomenda-se como critério de diagnóstico a realização de três PPO em dupla ocultação, utilizando cápsula opaca, procurando sintomas reprodutíveis com a ingestão de GMS⁵.

Neste estudo, foi utilizada a dose cumulativa de 5g de GMS por ter sido descrita como desencadeante de sintomas⁶ e por corresponder a um valor cinco vezes superior ao que é descrito como ingestão diária na Europa. Optou-se pelo uso de cápsulas, dada a dificuldade referida em ocultar este potente intensificador de sabor^{6,8}, o que permitiu também um melhor controlo da dose. No entanto, é necessário admitir que, com tal procedimento, o papel da cavidade oral no desencadear de efeitos adversos é obviado e não se reproduz a ingestão que ocorre durante uma refeição. Não foi efectuada prova com alimentos, sabendo-se que, para além de outras potenciais interacções, o jejum aumenta a biodisponibilidade do GMS⁵, o que poderá justificar a ausência de respostas quando o GMS é ingerido com alimentos⁶.

Em conclusão, os resultados observados sugerem que doses elevadas de GMS, administradas sem alimentos, podem provocar sintomas em doentes com história sugestiva de complexo de sintomas associado a GMS. As reacções registadas foram ligeiras, ocorrendo remissão espontânea, embora estas provas possam não reproduzir a ingestão que ocorre durante uma “refeição chinesa”.

population. Animal toxicology studies demonstrate that the lethal dose is 15-18g/kg, and high doses are neurotoxic^{9,10}. The FDA considered that reference to MSG on food product labelling was sufficient to ensure public health. They later opted for non-reference to MSG in labelling; reaffirming the lack of established scientific evidence that this additive causes severe adverse reactions⁹. The maximum dose considered safe is 6g/Kg¹⁰. Three double-blind OCT using opaque capsules are recommended as diagnostic criteria, seeking reproducible symptoms with MSG intake⁵.

In our study, we used the cumulative 5g MSG dose since it had been described as triggering symptoms⁶, and because it is an amount five times higher than that described as the daily intake in Europe. We opted to use capsules, given the difficulty in masking this strong flavour enhancer^{6,8}, and to allow better dose control. We admit, however, that in this procedure the role of the oral cavity in triggering adverse effects is sidestepped and the ingestion which occurs during a meal is not reproduced. Tests with foods were not performed, as it is known that, in addition to other potential interactions, fasting heightens MSG bioavailability⁵, which could justify the lack of response when MSG is ingested with food⁶.

In conclusion, the results observed show that high MSG doses administered without food can trigger symptoms in patients with history suggestive of “MSG symptom complex”. The reactions recorded were mild and spontaneous remission occurred, although these tests may not reproduce the ingestion that occurs during a Chinese meal.

Contacto / Contact:

Helena Pité
Serviço de Imunoalergologia, Hospital de Dona Estefânia
Rua Jacinta Marto
1169-045 Lisboa
helena_pite@netcabo.pt

REFERÊNCIAS / REFERENCES

1. Kwok RHM. Chinese-restaurant syndrome. *N Engl J Med* 1968;278:796.
2. Reif-Lehrer L. A questionnaire study of the prevalence of Chinese restaurant syndrome. *Fed Proc* 1977;36:1617-23.
3. Kerr GR, Wu-Lee M, El-Lozy M, McGandy R, Stare FJ. Prevalence of the "Chinese Restaurant Syndrome". *J Am Diet Assoc* 1979;75:29-33.
4. Carrapatoso I, Pereira C, Faria E, Geraldes L, Loureiro C, Chieira C. Valor diagnóstico das provas de provocação com cápsulas de aditivos alimentares ou de níquel. *Rev Port Imunoalergologia* 2008;16:263-84.
5. Geha RS, Beiser A, Ren C, Patterson R, Greenberger PA, Grammer LC, et al. Review of alleged reaction to monosodium glutamate and outcome of a multicenter double-blind placebo-controlled study. *J Nutr* 2000;130(Suppl 4):1058-62.
6. Geha RS, Beiser A, Ren C, Patterson R, Greenberger PA, Grammer LC, et al. Multicenter, double-blind, placebo-controlled, multiple-challenge evaluation of reported reactions to monosodium glutamate. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106:973-80.
7. Wilkin JK. Does monosodium glutamate cause flushing (or merely "glutomania")? *J Am Acad Dermatol* 1986;15:225-30.
8. Tarasoff L, Kelly MF. Monosodium L-glutamate: a double-blind study and review. *Food Chem Toxicol* 1993;31:1019-35.
9. Walker R, Lupien JR. The safety evaluation of monosodium glutamate. *J Nutr* 2000;130(Suppl 4):1049-52.
10. Beyreuther K, Biesalski HK, Fernstrom JD, Grimm P, Hammes WP, Heinemann U, et al. Consensus meeting: monosodium glutamate – an update. *Eur J Clin Nutr* 2007;61:304-13.