LACTATE DE SODIUM : UNE ALTERNATIVE AU MANNITOL ?

Xavier Leverve (1), Carole Ichai (2)
(1) Laboratoire de Bioénergétique fondamentale et appliquée. Unité INSERM E221. Université Joseph Fourier, 2280 rue de la piscine. 38041 Grenoble Cédex 9
(2) Service de Réanimation Médico-chirurgicale. CHU de Nice. Hôpital Saint-Roch, 5 rue Pierre Dévoluy. 06006 NICE Cédex 1

INTRODUCTION

Le lactate est un métabolite ubiquitaire impliqué dans le métabolisme intermédiaire et au cours des échanges énergétiques inter-organes ou intercellulaires, chez tous les mammifères. En pratique clinique son élévation à des valeurs supra-physiologiques est très souvent associée à des situations délétères. De ce fait, il est bien souvent perçu comme un élément intrinsèquement péjoratif, quand il n'est pas carrément attaché à l'idée d'un composé potentiellement dangereux ou toxique [1, 2]. En fait le lactate n'est qu'un des métabolites majeurs de notre physiologie, situé au carrefour des grandes voies métaboliques, et indispensable à la vie (3-7). Si l'hyperlactatémie doit rester un signal d'alerte important, témoin de l'effort de l'organisme pour s'adapter à une situation énergétique anormale, il est indiscutable que le lactate ne possède quasiment aucune toxicité intrinsèque. Par contre, un faisceau d'arguments théoriques et expérimentaux converge vers l'intérêt potentiel de son utilisation comme substrat exogène, en particulier au niveau du cerveau.

1. MÉTABOLISME DU LACTATE : RAPPELS PHYSIOLOGIQUES [2-7]

1.1. PRODUCTION ET CLAIRANCE DU LACTATE

Le lactate est le métabolite final de la glycolyse qui provient de la réduction du pyruvate sous l'action de la lactico-déshydrogénase (LDH) dans le cytosol selon l'équation suivante : Pyruvate + NADH + H^+ ⇔ Lactate + NAD^+(Figure 1).

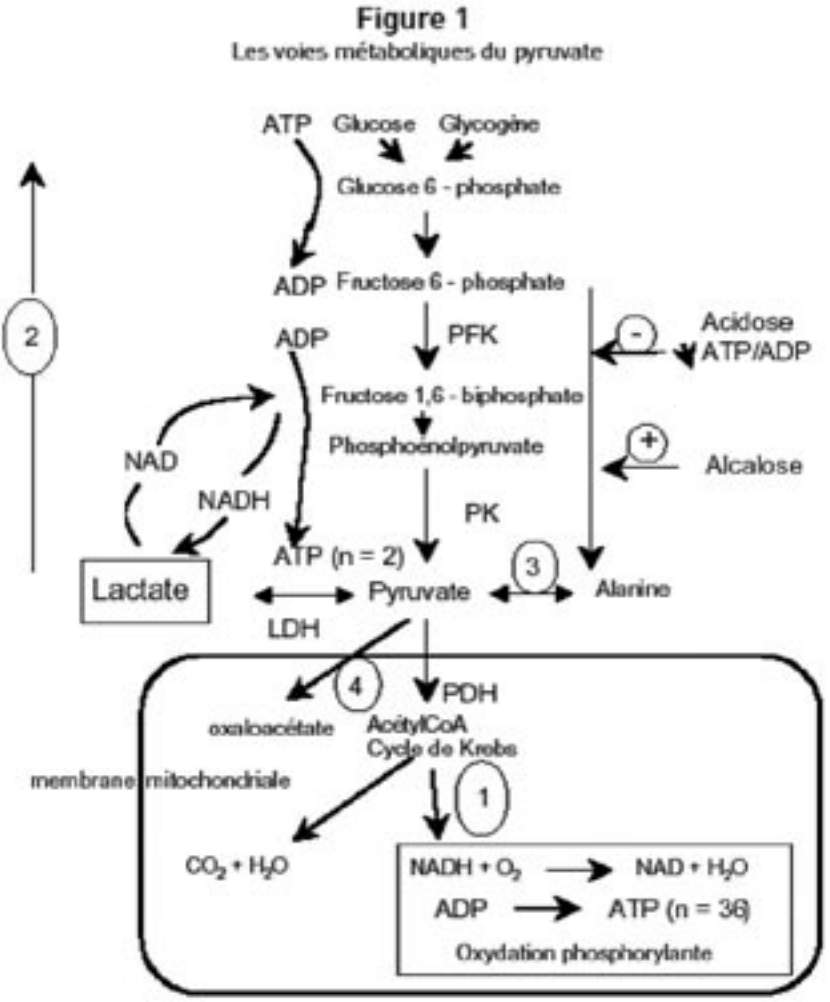

Figure 1 : *Voie de production du pyruvate et du lactate. Le pyruvate peut être métabolisé dans le cytosol en se transformant en glucose par la voie de la néoglucogenèse [2] ou en se transformant en alanine par transamination [3]. Il peut être métabolisé dans la mitochondrie soit par la voie oxydative du cycle de Krebs suivi de l'oxydation phosphorylante [1] soit être décarboxylé en oxaloacétate [4]. PFK : phosphofructokinase ; PK : pyruvate kinase ; LDH : lactico-déshydrogénase.*

Le foie joue un rôle majeur dans le métabolisme du lactate car il peut épurer 70% de sa production. La baisse du débit hépatique n'altère ses capacités d'épuration qu'en deçà de valeurs de 20 à 25% du débit de base. L'altération des fonctions d'épuration hépatique peut augmenter la demi-vie du lactate. A contrario, le seuil de saturation de ses systèmes enzymatiques est très élevé atteignant un plateau à partir d'une lactatémie supérieure à 5 mmol.l^{-1}. Le rein joue un rôle accessoire car l'élimination urinaire est quasi nulle, le lactate étant presque totalement réabsorbé au niveau tubulaire et ce jusqu'à des lactatémies de 10 mmol/l. Dans la phase d'anhépatie au cours de la transplantation hépa-

tique, l'intervention des reins permet de maintenir la lactatémie à des valeurs modérées.

1.2. LACTATE POTENTIEL D'OXYDO-RÉDUCTION : LE SYSTÈME DES NAVETTES, COMPARTIMENTATION INTERCELLULAIRE (INTER-ORGANES)

Le lactate représente un cul-de-sac métabolique car la seule LDH est responsable de l'interconversion entre lactate et pyruvate. Cette réaction d'oxydo-réduction est proche de l'équilibre, expliquant que le rapport lactate/pyruvate soit un bon marqueur du potentiel redox cytosolique. Au cours de la glycolyse, il y a production d'ATP et de NADH. Le NADH représente la forme d'énergie redox qui, une fois « extraite » des nutriments par différentes réactions d'oxydation, est utilisée dans la mitochondrie pour la synthèse d'ATP. En l'absence d'oxygène la cellule doit se débarrasser de cette forme d'énergie inutilisable. Ceci est permis par la réduction du pyruvate en lactate conduisant à la réoxydation du NADH en NAD. Ainsi, lorsqu'une cellule exporte du lactate, elle exporte des équivalents réduits. A l'opposé, lorsqu'elle importe du lactate, elle importe de l'énergie, mais sous une forme qui n'est utilisable que dans la chaîne respiratoire mitochondriale c'est-à-dire en présence d'oxygène [4, 8, 9].

La production journalière de lactate atteint 1300 à 1500 mmol. Elle est majoritairement due à certains organes travaillant en anaérobiose : érythrocytes, intestins, cerveau, peau et muscle surtout lors de l'exercice physique. Dans les conditions normales, la production est entièrement métabolisée par certains organes : foie, rein et cœur. Cette situation permet de maintenir une lactatémie stable entre 0,5 et 1,5 $mmol.l^{-1}$ avec une demi-vie de 10 minutes chez un adulte. La lactatémie ne reflète en aucun cas le métabolisme du lactate. En effet, une augmentation de la lactatémie témoigne toujours d'un déséquilibre entre production et élimination, et on peut observer une lactatémie normale alors que le métabolisme du lactate est multiplié par 2-3. Il est important de souligner que notre organisme dans son ensemble a un bilan métabolique de lactate nul. Ceci indique que la totalité du métabolisme énergétique est effectuée de manière aérobie puisqu'une libération de lactate dans le milieu représente l'élément fondamental et indispensable pour définir le caractère anaérobie du métabolisme. Naturellement, un métabolisme strictement anaérobie est présent dans certains tissus de l'organisme (masse érythrocytaire par exemple), mais ce lactate est simultanément utilisé de manière aérobie dans d'autres organes (foie par exemple). Le bilan net montre un métabolisme totalement aérobie : certains organes respirant pour ceux qui, dépourvus de capacité respiratoire, totalement (les hématies) ou temporairement (tout désordre oxydatif temporaire), ne le peuvent pas [8]. Ainsi, la respiration est une fonction partagée entre différentes cellules, différents tissus ou organes et les intermédiaires énergétiques sont représentés par le recyclage de lactate entre à travers différents cycles : cycle glucose-lactate, cycle lactate-pyruvate, cycle alanine-lactate, etc., c'est-à-dire chaque fois qu'une molécule de lactate est exportée d'un site de production vers un site de consommation. L'intensité du renouvellement du lactate (turnover) est proportionnelle à la répartition des besoins oxydatifs entre les différents sites fonctionnels. La mesure du turnover du lactate et/ou de l'interconversion lactate-pyruvate et vice versa in vivo chez l'homme est un élément qui permet de quantifier ce phénomène[10-14].

La glycolyse est stimulée au niveau membranaire et cytoplasmique selon des mécanismes différents. La glycolyse qui subvient aux besoins énergétiques des pompes Na^+-K^+-ATPase est entièrement confinée à la membrane cellulaire, loin des mitochondries, et aboutit par conséquent obligatoirement à la formation de lactate [15] (Figure 2). Elle est totalement indépendante du potentiel redox cellulaire ou de la disponibilité de l'oxygène. Son seul moteur est le niveau d'activité des pompes membranaires qui est influencé entre autres par la stimulation adrénergique et insulinique.

Figure 2

La compartimentation intra-cellulaire

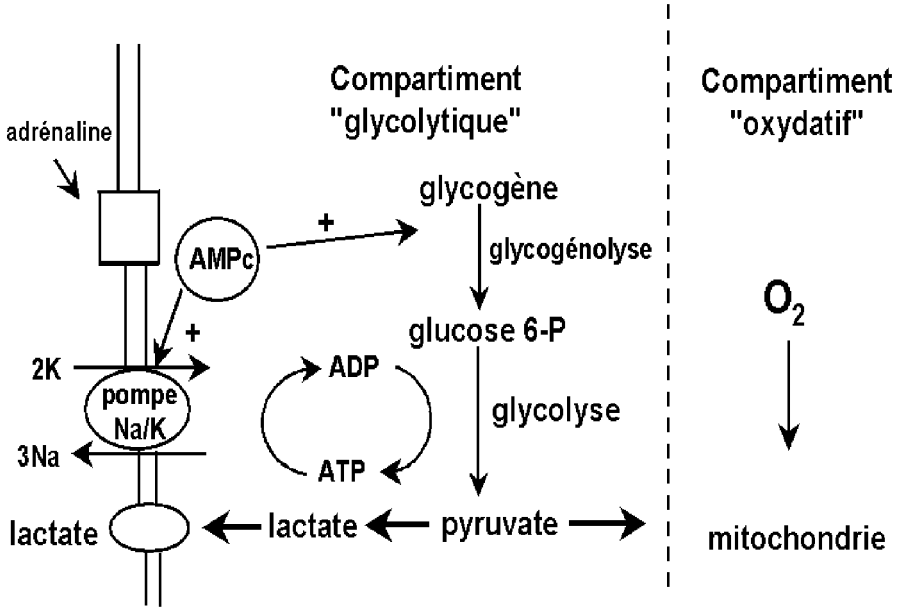

Figure 2 : *La pompe Na^+-K^+-ATPase membranaire utilise préférentiellement l'ATP issu de la glycolyse. Lors d'une stimulation de la pompe Na^+-K^+-ATPase (catécholamines), la glycolyse s'accélère pour fournir suffisamment d'ATP à la pompe membranaire et aboutit à une hyperproduction de pyruvate et de donc de lactate. [15].*

1. 3 LACTATE ET MÉTABOLISME ÉNERGÉTIQUE : AÉROBIOSE - ANAÉROBIOSE

La vie repose sur des échanges d'énergie orientés vers des processus anaboliques conduisant à la biosynthèse de molécules organiques. Le fonctionnement concerté de ces différentes molécules est à la base des réactions qui qualifient la vie, à travers la réalisation de différents travaux : chimiques, mécaniques, électriques, osmotiques, etc. Parmi les nombreux constituants synthétisés, figurent des hydrates de carbone qui peuvent être utilisés pour générer de l'ATP par voie anaérobie. Il s'agit de la voie de la fermentation qui est constituée par la synthèse d'ATP liée à la glycolyse. Cette forme d'échanges énergétique ne fait pas appel à l'oxygène, elle repose sur l'utilisation de glucose comme source

énergétique unique et elle impose de rejeter dans le milieu du lactate, déchet métabolique ultime contenant l'excès de pouvoir réducteur contenu dans le glucose et non utilisable dans ces conditions. Si cette forme d'échange énergétique peut paraître archaïque, elle caractérise encore le métabolisme de nombreuses espèces présentes sur terre, et surtout certaines de nos cellules, qui totalement dépourvue de mitochondries, ne peuvent utiliser l'oxygène comme accepteur final d'électrons. C'est le cas des hématies, ensemble de cellules strictement anaérobies représentant un organe virtuel d'environ 2,5 kg chez l'adulte [9]. La glycolyse anaérobie, ne permet qu'une production limitée d'ATP, mais cette production présente des caractéristiques de vitesse ou de spécificité, qui en font une voie cruciale pour notre homéostasie énergétique, même en présence d'oxygène en abondance suffisante.

L'apparition de l'oxygène dans l'atmosphère terrestre résultant du métabolisme des plantes et la sélection de la respiration mitochondriale, a permis l'émergence d'une nouvelle voie performante de synthèse d'ATP par voie aérobie, laquelle s'est progressivement imposée comme responsable de la majorité des transferts énergétiques conduisant à la synthèse d'ATP.

1.3. LACTATE ET ÉQUILIBRE ACIDO-BASIQUE

Parmi les données qui sont associées de manière quasi constante avec le lactate figure la notion d'acidose métabolique. L'anion lactate est un ion fort (pK = 3,1) c'est-à-dire qu'il est presque totalement dissocié au pH physiologique. Comme cela a été bien explicité par Peter Stewart [16], le pH n'est pas une valeur contrôlante mais au contraire contrôlée, c'est-à-dire qu'il ne s'agit que du reflet physico-chimique d'autres variables qui sont [1] la différence ionique constituée par les ions fortement dissociés (SID pour strong ion difference), [2] la pression partielle en CO_2 et [3] les fonctions acides faiblement dissociées (albumine). Ces trois paramètres définissent le degré de dissociation des molécules d'eau et par là le pH. Le lactate est un anion, il aura de ce fait tendance à réduire le SID et aura donc pour conséquence d'augmenter la dissociation de l'eau et donc la genèse de protons. C'est en cela qu'il est acide. Comme il s'agit d'un anion métabolisable, une fois oxydé ou métabolisé l'effet sur le SID disparaît.

Enfin il est important de préciser que l'utilisation de lactate exogène fait appel à un sel (le plus souvent sel de sodium) et que dans ce cas, lorsque le lactate est métabolisé seul reste le sodium, ce qui a pour effet d'augmenter le SID et de diminuer la dissociation de l'eau, élevant le pH (14).

1.4. LACTATE ET DÉFICIT ÉNERGÉTIQUE

A côté du lien classique entre lactate et pH, l'autre association pratiquement automatique est « lactate et déficit énergétique ». Cette association est très justifiée, en situation aiguë comme chronique, par contre les mécanismes et les conséquences méritent d'être un peu explicitées.

Au cours d'un déficit aigu comme observé lors de l'ischémie-reperfusion, différents mécanismes concourent à « emballer » la glycolyse avec pour corollaire la production d'ATP et la libération de lactate. Cette activation est parfois interprétée comme une réponse positive (fourniture d'ATP) ou négative (fourniture de lactate et genèse d'une acidose). Cette dernière proposition est sans doute erronée car le lactate est virtuellement dépourvu de tout danger et l'effet délétère

de l'acidose est pour le moins contesté, certains auteurs proposant même un effet positif sur la mort cellulaire.

2. LACTATE DE SODIUM ET CERVEAU

Le cerveau est un tissu insulino-indépendant, c'est-à-dire que la captation du glucose dans ce tissu se fait grâce à des transporteurs GLUT 1-3 sans insuline. En situation physiologique, le cerveau utilise plus de 50 % du glucose produit. Classiquement, le glucose est considéré comme le seul substrat utilisable en aérobie par le cerveau. C'est Holmes et Ashford en 1930 [17, 18] qui décrivent les premiers une utilisation aérobique de lactate par le cerveau. Des données expérimentales [19-21] et cliniques [22-27] récentes soutiennent la possibilité pour le cerveau d'utiliser d'autres substrats que le glucose, comme le lactate ou les corps cétoniques. Les études ont été réalisées dans 4 situations de crises énergétiques : l'hypoglycémie, l'activation neuronale, l'ischémie-reperfusion et le traumatisme crânien.

2.1. LACTATE DE SODIUM ET HYPOGLYCÉMIE

La majorité des études fait appel à la technique du clamp hyperinsulinique appliqué à des volontaires sains [22-24]. Ainsi, Maran et al [23] ont comparé les effets de l'administration intraveineuse de lactate de sodium (LS) à ceux du sérum salé isotonique sur les fonctions cognitives et hormonales de 7 volontaires sains en hypoglycémie. Après des mesures contrôles, un clamp hyperinsulinique permettait d'atteindre 3 niveaux d'hypoglycémies croissants (3,4; 2,8 et 2,4 mmol.l^{-1}). Trois types de mesures étaient réalisées :

- Evaluation des signes cliniques de glycopénie (sueurs, anxiété,…).
- Evaluation des fonctions cognitives par un temps de réponse à des questions.
- Mesures du fonctionnement du système nerveux autonome.

Leurs résultats montraient que seul le LS prévenait la sécrétion des hormones de contre-régulation (à l'exception du glucagon). De plus, comparé au salé isotonique, le LS améliorait significativement les fonctions cognitives et la réponse du système nerveux autonome. Des résultats similaires ont été retrouvé par King et al [24]. Dans un autre travail faisant appel à la même méthodologie, King et al [28] ont confirmé les effets protecteurs de l'administration IV de LS sur les fonctions cognitives de 10 patients diabétiques insulino-dépendants au cours d'une hypoglycémie à 2,5 mmol.l^{-1}.

2.2. LACTATE DE SODIUM ET ACTIVATION NEURONALE

Le rôle de navette énergétique que joue le lactate entre neurones et astrocytes lors de l'activation neuronale est clairement démontré [29-32]. Les travaux de Pellerin et Magistretti ont permis d'émettre une hypothèse de fonctionnement couplé entre astrocytes et neurones faisant appel à l'utilisation aérobie du lactate. L'activation neuronale induit la libération de fortes concentrations de glutamate dans la fente synaptique. Ce phénomène stimulerait la captation de glutamate présynaptique grâce à un transporteur Na^+-glutamate dépendant. L'augmentation de Na^+ dans l'astrocyte stimulerait alors le fonctionnement de la pompe à Na^+-K^+-ATPase, activant dans le même temps la glycolyse astrocytaire et donc sa production de lactate. Le lactate, alors amené par des transporteurs monocarboxylates (MCT) aux neurones voisins, serait oxydé dans les mitochondries

de ces derniers (métabolisme aérobie). C'est la fameuse théorie de la navette lactate astrocytes-neurones. Des travaux expérimentaux récents semblent modifier sensiblement les mécanismes et étapes métaboliques impliqués dans cette navette [33, 34]. L'activation neuronale produirait des mouvements ioniques dendritiques qui stimuleraient l'oxydation dendritique neuronale mitochondriale du lactate. Ces modifications permettraient alors la consommation du glucose (glycolyse) par les astrocytes.

2.3. LACTATE DE SODIUM ET ISCHÉMIE-REPERFUSION

De nos jours, le lactate (endogène et exogène) est toujours considéré comme un élément exacerbant et aggravant les lésions cérébrales ischémiques. Cependant, des travaux expérimentaux in vitro réalisés sur des coupes hippocampales de rats soumis à une ischémie-reperfusion infirment totalement ces notions [35-39]. Dans une première étude, Schurr et al [35] ont évalué la récupération des fonctions synaptiques en présence de glucose ou de lactate sur un modèle d'hypoxie (5 min) réoxygénation (30 min) murin. Les auteurs montraient que le glucose, s'il est présent lors de l'hypoxie, est utile mais ne permet qu'une récupération partielle lors de la réoxygénation. Par ailleurs le lactate se présentait comme un substrat préférentiel permettant une récupération fonctionnelle neurologique supérieure à celle obtenue avec le glucose. Dans une autre étude, Schurr et al [36] montraient sur un même modèle, que le blocage de l'utilisation de lactate lors de l'hypoxie et de la réoxygénation altérait la récupération fonctionnelle synaptique obtenue lorsque le lactate était métabolisé. Ces résultats étaient maintenus malgré la perfusion concomittante de 10 mM de glucose, faisant évoquer un rôle préférentiel au lactate comme substrat aérobique énergétique dans des situations de crise énergétique. Ces données ont été confirmées in vivo dans un modèle murin d'arrêt cardiocirculatoire de 5 min, responsable d'une ischémie-reperfusion cérébrale globale transitoire [40]. Des coupes hippocampales étaient réalisées après avoir décapité les rats, puis mises dans un milieu de LCR contenant du glucose (2,5 mM) ou du lactate (5 mM) seul (contrôles) ou en présence d'un inhibiteur du transport de lactate, le CIN. Les résultats montraient que l'incubation des coupes avec du CIN 30 à 90 min avant la décapitation altérait considérablement la récupération fonctionnelle neurologique. Ces effets délétères persistaient si l'on évaluait la récupération dans un délai plus long, 7 jours après l'arrêt cardiocirculatoire.

2.4. LACTATE DE SODIUM ET TRAUMATISME CRÂNIEN

Plusieurs études expérimentales supportent un effet bénéfique de l'administration de LS en cas de traumatisme crânien [41, 42]. Cependant le mécanisme précis de ces effets reste discuté et probablement multifactoriel. Ainsi, Ramming et al [42] sur un modèle de cochons avec traumatisme crânien cryogénique ont comparé les effets de 24 heures de perfusion de Ringer-Lactate (RL) hypotonique à ceux du LS hypertonique. Les auteurs montraient que comparé au RL, le LS hypertonique diminuait significativement la pression intracrânienne et le transport en oxygène au cerveau tout en augmentant l'osmolarité plasmatique. Par ailleurs, le contenu en eau du côté hémisphérique non lésé était significativement moins important avec le LS hypertonique. Ces effets pourraient être secondaires à des effets osmotiques, mais aussi hémodynamique par augmentation du débit sanguin cérébral. Dans un travail expérimental réalisé sur un modèle murin de traumatisme crânien, Rice et al [41] ont montré que, comparé à du sérum salé

hypertonique, la perfusion de LS hypertonique améliorait les fonctions cognitives dans les 10 à 15 jours qui suivaient le traumatisme. Les auteurs évoquent un effet osmotique complété d'un effet bénéfique métabolique en rapport avec l'utilisation préférentielle aérobique du lactate en période d'ischémie-reperfusion.

Nous avons réalisé une étude prospective randomisée en simple aveugle chez 34 patients traumatisés crâniens graves, comparant les effets du mannitol à ceux du LS hypertonique. Les 2 produits étaient administrés lors de poussées d'hypertension intracrânienne à dose isovolumique et iso-osmotique. Nos résultats (non publiés) montrent que le LS diminue de façon plus importante et plus prolongée la PIC que le mannitol. Par ailleurs, seuls les patients qui reçoivent du mannitol voient leur osmolarité plasmatique augmenter de façon significative, alors que la $SvJO_2$ n'augmente que chez les patients recevant du LS. Ces données cliniques semblent confirmer l'intérêt de l'administration de LS chez les traumatisés crâniens par rapport au classique mannitol. Néanmoins, les bénéfices de ce produit sont probablement le résultat de plusieurs effets associant osmothérapie, amélioration du débit sanguin cérébral secondaire à un effet vasodilatateur du lactate, et amélioration du métabolisme énergétique par utilisation aérobique du lactate.

CONCLUSION

Le lactate ne peut plus être considéré comme un simple déchet toxique, mais bien comme un réel substrat utilisable de façon aérobique par de nombreux organes, en particulier le cerveau. Administré sous forme de lactate de sodium hypertonique, il est susceptible de devenir un traitement plus efficace que le mannitol en cumulant des effets bénéfique osmotiques, hémodynamiques et métaboliques.

Références bibliographiques

[1] Bakker J, Coffernils M, Leon M, Gris P, Vincent JL. Blood lactate levels are superior to oxygen-derived variables in human septic shock. Chest 1991;99:956-62

[2] Vincent JL. Lactate levels in critically ill patients. Acta Anaesth Scand 1995;107 (suppl):261-6

[3] Leverve X, Fontaine E, Péronnet F. Métabolisme énergétique. Encycl Med Chir. (Elsevier Paris) 1996;10-371-A-10,12 p

[4] Leverve XM, Mustafa I, Peronnet F. Pivotal role of lactate in aerobic metabolism. In: Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine. Vincent JL ed. Berlin. Springer Verlag 1998:588-96

[5] Leverve X. Lactic acidosis. A new insight. Minerva Anesthesiol 1999;65:205-9

[6] Leverve X, Guignier M. Rôle du lactate dans le métabolisme intermédiaire : intérêt en réanimation. Réanim Soins Intens Méd Urg 1990;6:25-8

[7] Leverve XM. Energy metabolism in critically ill patients: lactate a major oxidizable substrate. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 1999;2:165-9

[8] Leverve X. Metabolic and nutritional consequences of chronic hypoxia. Clin Nutr 1998;17:241-51

[9] Leverve X. Dénutrition. IN : Thérapeutique. De la physiologie au traitement. Hillion P, Aubert P eds. Paris. Frison-Roche. 1994:107-24

[10] Levraut J, Ciebiera JP, Chave S, Rabary O, Jambou P, Carles M, Grimaud D. Mild hyperlactatemia in stable septic patients is due to impaired lactate clearance rather than overproduction. Am J Respir Crit Care Med 1998;157:1021-6

[11] Chiolero R, Tappy L, Gillet M, Revelly JP, Roth H, Cayeux C, Schneiter P, Leverve X. Effect of major hepatectomy on glucose and lactate metabolism. Ann Surg 1999;229:505-13

[12] Chiolero RL, Revelly JP, Leverve X, Gersbach P, Cayeux C, Berger MM, Tappy L. Effects of cardiogenic shock on lactate and glucose metabolism after heart surgery. Crit Care Med 2000;28:3784-91

[13] Mustafa I, Roth H, Hanafiah A, Hakim T, Anwar M, Siregar E, Leverve XM. Effect of cardiopulmonary bypass on lactate metabolism. Intensive Care Med 2003;29:1279-85
[14] Mustafa I, Leverve XM. Metabolic and hemodynamic effects of hypertonic solutions: sodium-lactate versus sodium chloride infusion in postoperative patients. Shock 2002;18:306-10
[15] James JH, Fang CH, Schrantz SJ, Hasselgren PO, Paul RJ, Fischer JE. Linkage of aerobic glycolysis to sodium-potassium transport in rat skeletal muscle. Implications for increased muscle lactate production in sepsis. J Clin Invest 1996;98:2388-97
[16] Stewart PA. Independent and dependent variables of acid-base control. Resp Physiol 1978;33:9-26
[17] Holmes EG, Ashford CA. Lactic acid oxidation in brain with reference to the "Meyerhof cycle". Biochem J 1930;24:1119-27
[18] Gladden LB. Lactate metabolism: a new pardigm for the third millenium. J Physiol 2004;558:5-30
[19] Siejo BK. Utilisation of subtances by brain tissue. In: Brain Energy metabolism. New York: Wiley, 1978:101-30
[20] Ide T, Steinke J, Cahill Jr GF. Metabolic interactions of glucose, lactate and ß-hydroxybutyrate in rat brain slices. Am J Physiol 1969;217:784-92
[21] Larrabee MG. Lactate metabolism and its effects on glucose metabolism in an excised neural tissue. J Neurochem 1995;64:1734-41
[22] Veneman T, Mitrakou A, Mokan M, Cryer P, Gerich J. Effect of hyperketonemia and hyperlactacidemia on symptoms, cognitive dysfunction and conterregulatory hormone responses during hypoglycaemia in normal humans. Diabetes 1994;43:1311-7
[23] Maran A, Cranston L, Lomas J, Macdonald I, Amiel SA. Protection by lactate of cerebral function during hypoglycaemia. Lancet 1994;343:16-20
[24] King P, Parkin H, Macdonald J, Barber C, Tattersall RB. The effect of intravenous lactate on cerebral function during hypoglycaemia. Diabetic Med 1997;14:19-28
[25]. Owen OE, Morgan AP, Kemp HG, Sullivan JM, Herrara HG, Cahill GF. Brain metabolism during fasting. J Clin Invest 1967;46:1590-5
[26]. Amiel SA, Archibald HR, Chusney G, Gale BAM. Ketone lowers hormone response to hypoglycaemia-evidence for acute cerebral utilisation of a non-glucose fuel? Clin Sci 1991;81:189-94
[27]. Dalsgaard MK, Quistorff B, Danielsen ER, Selmer C, Vogelsang T, Seher NH. A reduced cerebral metabolic ratio in exercise reflects metabolism and not accumulation of lactate within the human brain. J Physiol 2004;554:571-8
[28]. King P, Kong MF, Parkin H, Macdonald IA, Barber C, Tattersall RB. Intravenous lactate prevents cerebral dysfunction during hypoglycaemia in insulin-dependent diabetes mellitus. Clin Sci 1998;94:157-63
[29]. Pellerin L, Magistretti PJ. Food for thought: challenging the dogmas. J Cereb Blood Flow Metab 2003;23:1282-6
[30]. Pellerin L, Magistretti PJ. Neuroenergetics: calling upon astrocytes to satisfy hungry neurons. Neuroscientist 2004;10:53-62
[31]. Pellerin L, Magistretti PJ. Glutamate uptake into astrocytes stimulates aerobic glycolysis: a mechanism coupling neuronal activity to glucose utilization. Proc Natl Acad Sci 1994;91:10625-9
[32]. Schurr A. Lactate: the ultimate cerebral oxidative energy substrate? J Cereb Blood Flow Metab 2006;26:142-52
[33]. Hu Y, Wilson GS. A temporary local energy pool coupled to neuronal activity: fluctuations of extracellular lactate levels in rat brain monitored with rapid-response enzyme-based sensor. J Neurochem 1997;69:1484-90
[34]. Kasischke KA, Vishwasrao HD, Fisher PJ, Zipfel WR, Webb WW. Neural activity triggers neuronal oxidative metabolism followed by astrocytic glycolysis. Science 2004;305:99-103
[35]. Schurr A, Payne RS, Miller JJ, Rigor BM. Brain lactate, not glucose, fuels the recovery of synaptic function from hypoxia upon reoxygenation: an in vitro study. Brain Res 1997;744:105-11
[36]. Schurr A, Payne RS, Miller JJ, Rigor BM. Brain lactate is an obligatory aerobic energy substrate for functional recovery after hypoxia: further in vitro validation. J Neurochem 1997;69:423-6
[37]. Schurr A, Rigor BM. Brain anaerobic lactate production: a suicide note or a survival kit? Dev Neurosci 1998;20:348-57
[38]. Schurr A, Payne RS, Miller JJ, Rigor BM. Glia are the main source of lactate utilized by neurons for recovery of function posthypoxia. Brain Res 1997;774:221-4

[39]. Schurr A, Payne RS, Miller JJ, Rigor BM. An increase in lactate output by brain tissue serves to meet the energy needs of glutamate-activated neurons. J Neurosci 1999;19:34-9
[40]. Schurr A, Payne RS, Miller JJ, Tseng MT, Rigor BM. Blockade of lactate transport exacerbates delayed neuronal damage in a rat model of cerebral ischemia. Brain Res 2001;895:268-72
[41]. Rice AC, Zsoldos R, Chen T.Lactate administration attenuates cognitive deficits following traumatic brain injury. Brain Res 2002;928:156-9
[42]. Ramming S, Shackford SR, Zhuang J, Schmoker JD. The relationship of fluid balance and sodium administration to cerebral edema formation and intracranial pressure in a porcine model of brain injury. J Trauma 1994;37:705-13.