



LACTATO E SEUS EFEITOS METABÓLICOS: REVISÃO

LACTATE AND ITS METABOLIC EFFECTS: A REVIEW

EL LACTATO Y SUS EFECTOS METABÓLICOS: REVISIÓN

Luis Felipe Brogi Pederiva¹, Lucas Oliveira de Souza¹, Ana Luiza Silva Fernandes¹, Nicolas Adriano Faria Sanches¹, Alessandra Cristina Pupin Silvério¹, Marcelo Rodrigo Tavares¹

e3112229

<https://doi.org/10.47820/recima21.v3i11.2229>

PUBLICADO: 11/2022

RESUMO

Introdução: O lactato é uma molécula proveniente do metabolismo anaeróbico, cuja atuação atinge diversas vias metabólicas, como; Ativação dos genes ZIF268 e ARC, responsáveis pela neuroplasticidade; Neuroproteção, pois o lactato atua como uma via alternativa para a produção de ATP no sistema nervoso e evita uma excitotoxicidade por glutamato, decorrente do excesso de sinapses; Estimulação da memória e do aprendizado, devido ao favorecimento do fator neurotrófico BDNF; Biogênese mitocondrial, favorecendo o desempenho no exercício resistido. **Objetivo:** Procurar na literatura os mais recentes artigos que evidenciam as atuações do lactato no organismo. **Metodologia:** Trata-se de uma revisão integrativa de literatura. As buscas foram feitas nas seguintes bases de dados: PubMed, Science Direct. **Critérios de inclusão:** período de publicação 2017-2022, somente ensaios clínicos, meta análises, ensaios clínicos randomizados e revisões. Os dados foram analisados a partir da verificação do conteúdo com o tema. **Resultado:** Foi observado que o lactato possui uma atuação expressiva no estímulo dos genes ZIF268, ARC, responsáveis pela neuroplasticidade, e BDNF, relacionado à memória e como fator neurotrófico. Essa observação, por sua vez, foi realizada experimentalmente na utilização de ratos. A neuroproteção foi relatada em pessoas após o exercício físico através da chegada do lactato nos neurônios por meio do MCT1 e MCT3 e exaltando sua função de suprimento energético e proteção contra excitotoxicidade. Observou-se um aumento de desempenho nos exercícios resistidos por meio da biogênese mitocondrial. **Conclusão:** As vias do lactato mostraram-se eficientes na promoção da neuroplasticidade, neuroproteção, memória, aprendizado e desempenho físico.

PALAVRAS-CHAVE: Lactato. Neuroplasticidade. Memória. BDNF. ARC. MCT. Neuroproteção. Exercício.

ABSTRACT

Introduction: Lactate is a molecule from anaerobic metabolism, whose action affects several metabolic pathways, such as; Activation of ZIF268 and ARC genes, responsible for neuroplasticity; Neuroprotection, as lactate acts as an alternative pathway for the production of ATP in the nervous system and prevents glutamate excitotoxicity, due to excess synapses; Stimulation of memory and learning, due to favoring the neurotrophic factor BDNF; Mitochondrial Biogenesis, favoring performance in resistance exercise. **Objective:** Search the literature for the most recent articles that show the actions of lactate in the body. **Methodology:** This is an integrative literature review. The searches were performed in the following databases: PubMed, Science Direct. **Inclusion criteria:** publication period 2017-2022, clinical trials only, meta-analyses, randomized controlled trials and reviews. The articles were selected by the correlation between the content and the main theme. **Result:** It was observed that lactate has an expressive role in stimulating the genes ZIF268, ARC, responsible for neuroplasticity, and BDNF, related to memory and as a neurotrophic factor. This observation, in turn, was carried out experimentally using rats. Neuroprotection has been reported in people after physical exercise through the arrival of lactate in neurons through MCT1 and MCT3 and enhancing their function of energy supply and protection against excitotoxicity. There was an increase in performance in resistance exercises through mitochondrial biogenesis. **Conclusion:** Lactate pathways proved to be efficient in promoting neuroplasticity, neuroprotection, memory, learning and physical performance.

KEYWORDS: Lactate. Neuroplasticity. Memory. BDNF. ARC. MCT. Neuroprotection. Exercise.

¹ UNIFENAS - Universidade José do Rosário Vellano



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

LACTATO E SEUS EFEITOS METABÓLICOS: REVISÃO
Luis Felipe Brogi Pederiva, Lucas Oliveira de Souza, Ana Luíza Silva Fernandes,
Nicolas Adriano Faria Sanches, Alessandra Cristina Pupin Silvério, Marcelo Rodrigo Tavares

RESUMEN

Introducción: El lactato es una molécula derivada del metabolismo anaeróbico, cuya acción afecta a varias vías metabólicas, tales como; Activación de los genes ZIF268 y ARC, responsables de la neuroplasticidad; Neuroprotección, porque el lactato actúa como una ruta alternativa para la producción de ATP en el sistema nervioso y previene una excitotoxicidad por glutamato, debido al exceso de sinapsis; Estimulación de la memoria y el aprendizaje, debido a la favorección del factor neurotrófico BDNF; Biogénesis mitocondrial, favoreciendo el rendimiento en el ejercicio de resistencia. Objetivo: Buscar en la literatura los artículos más recientes que evidencian las acciones del lactato en el organismo. Metodología: Se trata de una revisión integradora de la literatura. Las búsquedas se realizaron en las siguientes bases de datos: PubMed, Science Direct. Criterios de inclusión: período de publicación 2017-2022, solo ensayos clínicos, metanálisis, ensayos clínicos aleatorizados y revisiones. Los datos fueron analizados a partir de la verificación del contenido con el tema. Resultado: Se observó que el lactato tiene un rendimiento expresivo en la estimulación de los genes ZIF268, ARC, responsable de la neuroplasticidad, y BDNF, relacionados con la memoria y como factor neurotrófico. Esta observación, a su vez, se llevó a cabo experimentalmente en el uso de ratas. Se informó neuroprotección en personas después del ejercicio físico a través de la llegada de lactato en las neuronas a través de MCT1 y MCT3 y ensalzando su función de suministro de energía y protección contra la excitotoxicidad. Se observó un aumento en el rendimiento en los ejercicios de resistencia a través de la biogénesis mitocondrial. Conclusión: Las vías del lactato demostraron ser eficientes en la promoción de la neuroplasticidad, la neuroprotección, la memoria, el aprendizaje y el rendimiento físico.

PALABRAS CLAVE: Lactato. Neuroplasticidad. Memoria. Bdnf. Arco. MCT. Neuroprotección. Ejercicio.

INTRODUÇÃO

O lactato é produzido pela via anaeróbia e tem como uma de suas funções atuar no sistema de neuroplasticidade, neuroproteção e também na memória, visto isso, este artigo tem como base estudar esses mecanismos de ação do lactato no organismo. O acúmulo de lactato no hipocampo estimula os genes Zif268 e ARC Yang *et al.*[8] Ma *et al.* [4] na qual são responsáveis pela neuroplasticidade.

Ademais, o lactato em ocasiões de falta de glicose ou hipóxia é responsável pela conversão de piruvato em ATP [3], desse modo é garantido a proteção do sistema nervoso. Além disso, para não ocorrer excitotoxicidade de glutamato Ma *et al.* [4] causado pela sinapse, os astrócitos retiram esse neurotransmissor e concentram no AMPA, com isso o lactato estimula o gene ARC que irá causar endocitose do receptor AMPA.

O lactato também medeia alguns dos benefícios do exercício na aprendizagem e na memória através da indução da expressão do fator neurotrófico derivado do cérebro neuronal (BDNF), segundo El Hayek *et al.* [2] e Magistretti and Allaman [5]. Indivíduos, após exercício agudo intervalado de *sprint*, apresentam níveis significativamente mais altos de lactato no sangue periférico e estão associados a níveis mais altos de BDNF, IGF-1 segundo Pardella *et al.* [7], o que também está relacionado a melhor desempenho em testes de função cognitiva, além da estimulação do fator de crescimento endotelial (VEGF), cuja função contribui para gerar a função neurotrófica.

O exercício aumenta a expressão de MCTs em múltiplas regiões cerebrais, especialmente MCT2, o que está relacionado ao aumento dos sinais de BDNF e TrkB. O lactato possui importante



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

LACTATO E SEUS EFEITOS METABÓLICOS: REVISÃO
Luis Felipe Brogi Pederiva, Lucas Oliveira de Souza, Ana Luíza Silva Fernandes,
Nicolas Adriano Faria Sanches, Alessandra Cristina Pupin Silvério, Marcelo Rodrigo Tavares

atuação em exercícios de resistência, pelo fato de estimular a biogênese mitocondrial Morville et al. [6] Brooks [1]

1. MATERIAIS E MÉTODOS

Este trabalho trata de uma revisão integrativa com o propósito de obter a compreensão do assunto a partir de estudos prévios. A metodologia se baseia em verificar quais as discussões acerca deste assunto a partir da definição de um tema, bases de dados utilizadas, descritores e critérios de inclusão e exclusão. As buscas foram feitas nas seguintes bases de dados: PubMed, Science Direct. Os descritores utilizados foram encontrados no DeCs e usados na base de dados Pubmed foram: *Lactate Signaling Molecule*; encontrando 1,140 artigos. Os seguintes critérios de inclusão foram utilizados: período de publicação 2017-2022, somente ensaios clínicos, meta análises, ensaios clínicos randomizados e revisões, excluindo revisões sistemáticas e livros. Após aplicação dos critérios, restaram 94 resultados. Na base de dados *Science Direct* foram empregados os operadores Booleanos *AND, NOT* (((*lactate*) *AND* (*signaling molecule*)) *NOT* (tumor) *NOT* (cancer))); gerando 25,684 resultados. Os seguintes critérios de inclusão foram utilizados: período de publicação 2017-2022, somente artigos de pesquisa e artigos de revisão. Após a aplicação dos critérios restaram 6,788 resultados. O período de seleção dos trabalhos ocorreu entre julho e agosto. Somando os resultados após a seleção através dos descritores e critérios, foram incluídos 6797 artigos. O segundo parâmetro de seleção foi através dos títulos, incluindo apenas aqueles condizentes com o tema. Restaram 25 artigos. O terceiro parâmetro de seleção foi através da leitura dos artigos, selecionando apenas aqueles que tratavam do tema como assunto principal da discussão, restando apenas 8, os quais foram utilizados na escrita do trabalho.

2. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Neuroplasticidade e Lactato

No estudo de Yang *et al.* [8] e Ma *et al.* [4] observa-se evidências que a produção de lactato no hipocampo estimula a produção dos genes Zif268 e ARC, responsáveis pela neuroplasticidade. O transporte do lactato até os neurônios e sua estimulação dos fatores de neuroplasticidade e memória acontece nos seguintes passos;

- 1) Produção de lactato nos astrócitos induzida pelo glutamato.
- 2) Lactato é liberado nos astrócitos pelo MCT4 e MCT1.
- 3) Vão se ligar nos receptores do neurônio.
- 4) Conversão de lactato em piruvato no neurônio pela enzima LDH1.
- 5) Aumento de íon cálcio no neurônio e, por consequência, ativação dos genes ligados a memória e plasticidade.
- 6) Piruvato gerado a partir do lactato entra na mitocôndria para gerar ATP.

Na figura 1 é possível observar esse mecanismo.

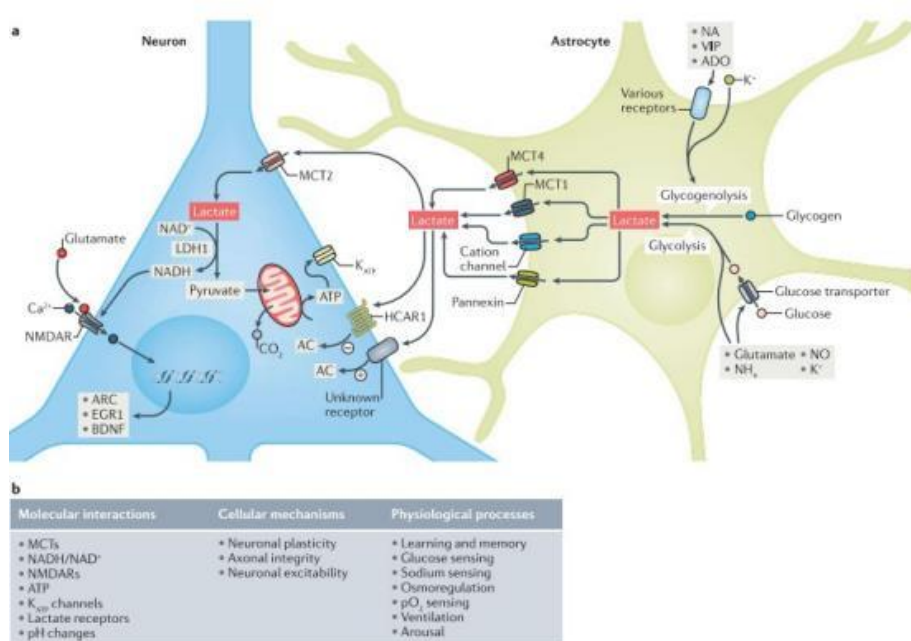


Figura 1 Ilustração evidenciando como o MCT1 e MCT4 promovem o transporte do lactato dos astrócitos e seu desfecho para promover a neuroplasticidade. Fonte: Magistretti and Allaman [5]

Lactato na Memória e Aprendizado

No estudo Magistretti and Allaman [5] observa-se que lactato medeia alguns dos benefícios do exercício na aprendizagem e na memória através da indução da expressão do fator neurotrófico derivado do cérebro neuronal (BDNF).

Lactato pode ser transportado para os neurônios via transporte de monocarboxilato e usado pelos neurônios como fonte de energia. Os transportadores MCT1, MCT2 e MCT4, possibilitam o fluxo intracelular de lactato, piruvato e corpos cetônicos através da membrana plasmática.

A inibição dos MCTs é prejudicial no hipocampo, pois afeta a formação de memória a longo prazo. Indivíduos após exercício agudo intervalado de *sprint* apresentam níveis significativamente mais altos de lactato no sangue periférico e estão associados a níveis mais altos de BDNF, IGF-1 e VEGF, o que também está relacionado a melhor desempenho em testes de função cognitiva. O exercício aumenta a expressão de MCTs em múltiplas regiões cerebrais, especialmente MCT2 (MCT2 é expresso principalmente em neurônios), o que está relacionado ao aumento dos sinais de BDNF e TrkB. Da mesma forma, o BDNF também promove níveis de MCT2.

Notou-se no estudo de Pardella *et al.* [7] a relação do lactato com a memória. O lactato, principal metabólito sintetizado no músculo durante a atividade física, consegue ultrapassar a barreira hematoencefálica e consegue se acumular no hipocampo. Dessa forma, essa concentração observada nessa região favorece o mecanismo SIRT1 dependente, causando a expressão de PGCA1 e FNDC5, moléculas intermediárias que levarão à expressão da proteína BDNF5, segundo El Hayek *et al.* [2]. Esse último produto, portanto, é responsável pelo efeito positivo na memória. Na

figura 2 é possível observar como o lactato consegue ultrapassar a barreira hematoencefálica através do mecanismo SIRT1.

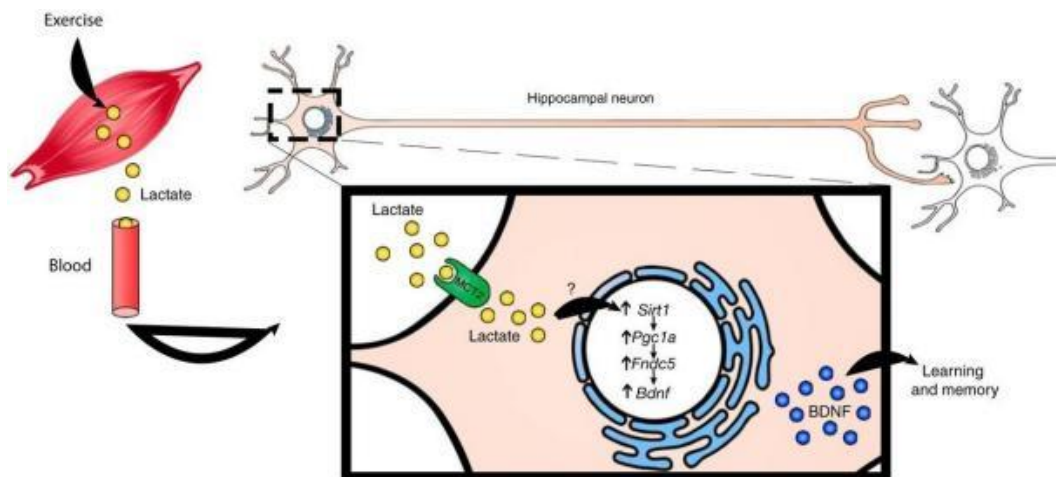


Figura 2 Ilustração demonstrando como o lactato ultrapassa a (BBB) pelo mecanismo Sirt1. Fonte El Hayek et al. [2]

O estudo experimental de Magistretti and Allaman [5] mostrou como essa relação estabeleceu-se em ratos. Primeiramente, estabeleceu-se o teste com ratos, expondo-os em um recipiente com um ambiente iluminado e outro escuro. Diante disso, aplicou-se descargas elétricas nos ratos a medida que eles se deslocavam para o ambiente sem luz. A partir disso, iniciou-se os experimentos, como se nota na figura 3.

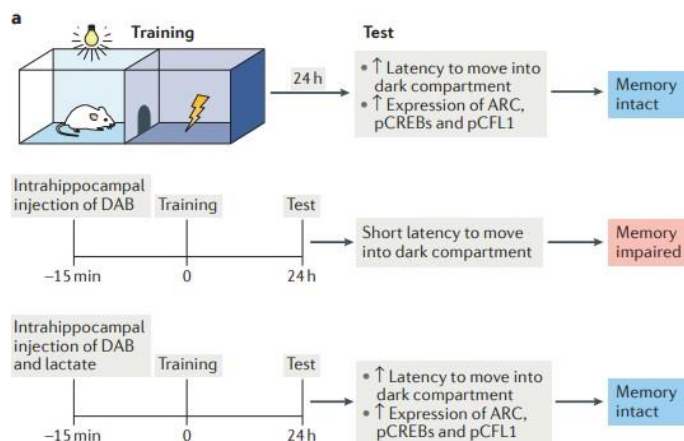


Figura 3 Experimentos indicando a relação do lactato com a ativação dos genes relacionado à memória em ratos. Fonte: Magistretti and Allaman [5]

No primeiro teste, estimulou no animal exercícios que induziam a produção endógena de lactato, e observou-se uma demora do mamífero para deslocar-se ao ambiente escuro e alta produção dos genes ARC, pCREB e pCFL1. No segundo teste, foi administrado exogenamente 1,4-dideoxy-1,4-amino-D-arabinitol(DAB), uma substância que inibe a produção de lactato. Nessa perspectiva, observou-se que o animal deslocava-se rapidamente para o local escuro e uma baixa produção dos genes ARC, pCREB e pCFL1. No terceiro teste, foi administrado exogenamente (DAB)

e lactato. Observou-se, por fim, novamente, uma demora do mamífero para se deslocar para o ambiente sem luz e alta produção dos genes ARC, pCREB e pCFL1, o que pode ser observado na figura 4.

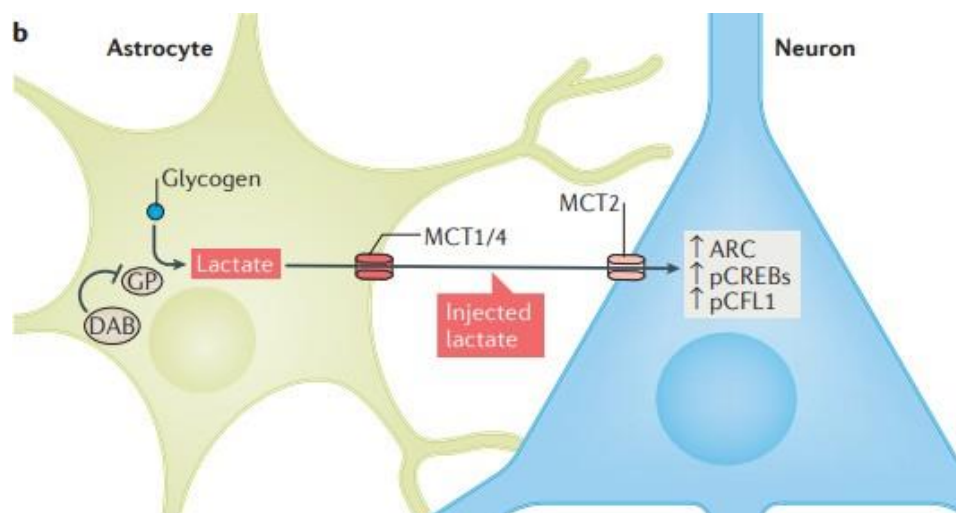


Figura 4 Ilustração evidenciando a injeção de DAB e lactato e a produção dos genes ARC, pCREB e pCFL1. Fonte Magistretti and Allaman [5]

É possível, então, observar que a latência do movimento do rato para o ambiente escuro evidencia a influência do lactato na memória, pois o animal tende a lembrar de forma mais efetiva da descarga elétrica no compartimento sem luz. Essa relação é ainda mais evidente quando o lactato foi inibido, pois o rato apresentou uma redução no tempo de deslocamento para o lado escuro, mostrando que sua memória não havia sido estimulada como na presença de lactato.

Neuroproteção e Lactato

Primeiramente é necessário constatar que as causas da neurodegeneração são inúmeras. Diante disso, nessa revisão, será analisada as causas as quais o lactato atua e previne. Os estudos de Hollnagel et al. [3] afirmam que a primeira condição de neurodegeneração é a falta de ATP no neurônio, pois a ausência de energia nessas células irá comprometer o funcionamento do seu metabolismo e o estabelecimento de sinapses. Logo, como o neurônio consegue utilizar o lactato como fonte de energia em momentos de hipóxia ou falta de glicose, observa-se que esse substrato funciona como um importante neuroprotetor, como indica a figura 5.

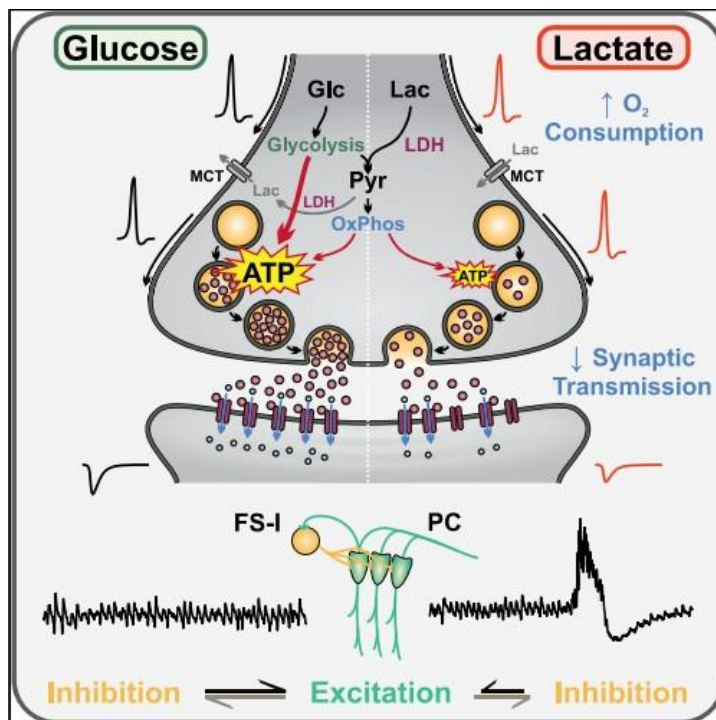


Figura 5 Ilustração do mecanismo como o lactato supre energeticamente o neurônio em momentos de falta de glicose, ocasionando a neuroproteção. Fonte Hollnagel et al. [3]

Além disso, os estudos Morville *et al.* [6] e Ma *et al.* [4] afirmam que a segunda condição é a excitotoxicidade causada pelo glutamato, aminoácido responsável pela neurotransmissão excitatória. Contudo, o excesso desse tipo de sinapse causa a excitotoxicidade que, por sua vez, pode causar neurodegeneração, como nas doenças de Parkinson e Alzheimer. Visto isso, para gerar essa neuroproteção é necessário uma remoção rápida desse glutamato após as sinapses. Dessa forma, os astrócitos realizam a remoção dessa molécula em função dos receptores AMPA, que são sensíveis à variações de concentração de glutamato.

Diante disso, os astrócitos retiram o glutamato do espaço neuronal e concentram essa molécula nos receptores AMPA. Contudo, essa toxicidade se transfere para os astrócitos. Nessa óptica, o lactato irá atuar na estimulação do gene ARC, responsável também pela neuroplasticidade, que, por sua vez, irá causar a endocitose do receptor AMPA. Essa endocitose evita o influxo de cálcio para o interior dos astrócitos, causando uma proteção dessas células nervosas, como pode ser observado pela figura 6.

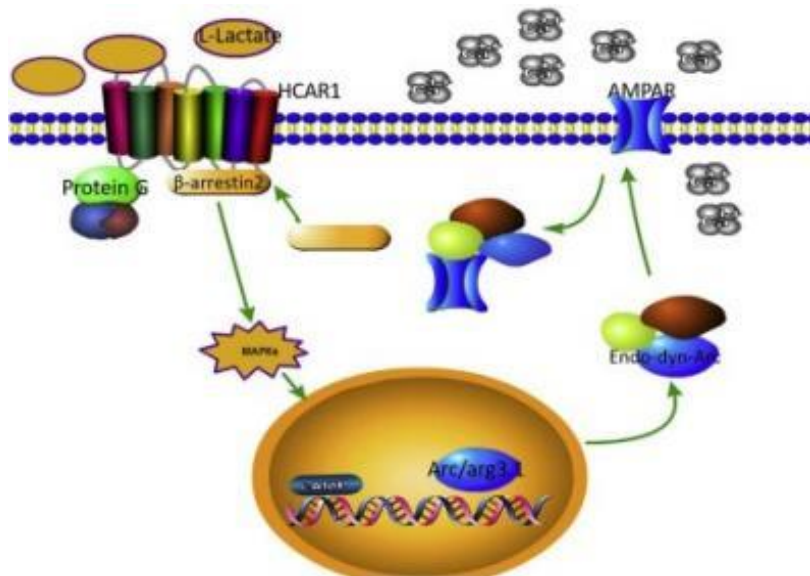


Figura 6 endocitose do receptor AMPA Fonte Ma et al.

Fator Neurotrófico e Lactato

Nos estudos de Pardella *et al.*[7], o lactato no ambiente cerebral causa a ativação do gene GPR81 que, por sua vez, gera a produção do fator de crescimento endotelial (VEGF), causando a angiogênese no tecido nervoso, o que confere ao lactato uma importante ação neurotrófica.

Lactato e Exercício

Nos estudos Morville *et al.* [6] o lactato é considerado uma medida da capacidade de resistência. Os níveis de lactato aumentaram em circulação após EE* e RE*, sendo que RE induziu mais lactato circulante em relação ao EE. É importante ressaltar que a exposição repetida ao lactato do exercício regular resulta em processos adaptativos, como a biogênese mitocondrial e outras características como a melhora da flexibilidade metabólica.

* EE (exercício de resistência)

* RE (exercício resistido)

O estudo Brooks [1] mostra por meio da figura 7 a relação do lactato com a sinalização muscular.



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

LACTATO E SEUS EFEITOS METABÓLICOS: REVISÃO
Luis Felipe Brogi Pederiva, Lucas Oliveira de Souza, Ana Luiza Silva Fernandes,
Nicolas Adriano Faria Sanches, Alessandra Cristina Pupin Silvério, Marcelo Rodrigo Tavares

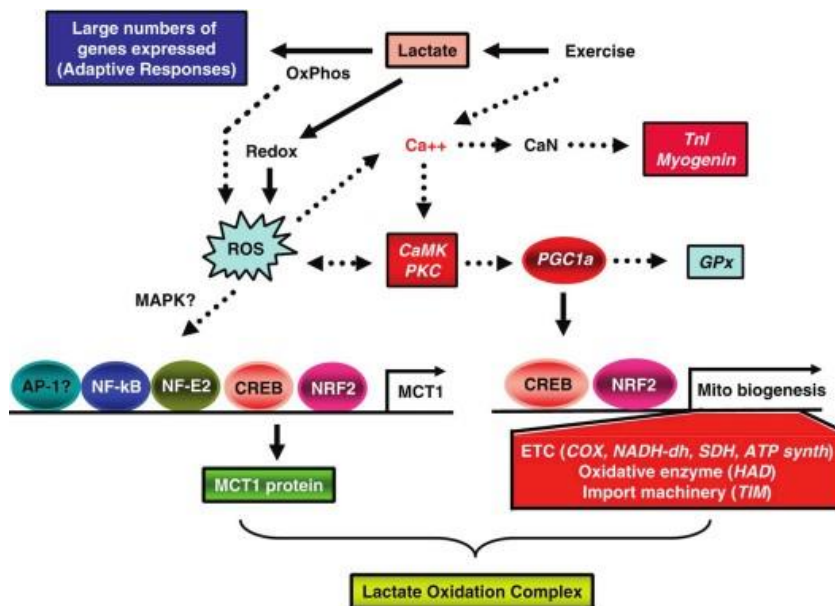


Figura 7 Esquema resumindo os efeitos do lactato na sinalização intracelular no músculo. As contrações estimulam a glicólise e a subsequente produção de lactato e acumulação. Fonte: Brooks [1]

3. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Entende-se que o novo paradigma do lactato se baseia em uma perspectiva sinalizadora na via metabólica, principalmente na biogênese mitocondrial e favorecimento dos fatores de hipóxia em exercícios de resistência. Além disso, foi observado que essa molécula atua fortemente na neuroplasticidade, promoção da memória e aprendizado, além de ser estimuladora de fatores neurotróficos.

REFERÊNCIAS

- [1] Brooks GA. Lactate as a fulcrum of metabolism. *Redox biology*. 2020;5:101454.
- [2] El Hayek L, Khalifeh M, Zibara V, Abi Assaad R, Emmanuel N, Karnib N, El-Ghandour R, Nasrallah P, Bilen M, Ibrahim P, et al. Lactate mediates the effects of exercise on learning and memory through sirt1-dependent activation of hippocampal brain-derived neurotrophic factor (bDNF). *Journal of Neuroscience*. 2019;39(13):2369–2382.
- [3] Hollnagel J.-O, Cesetti T, Schneider J, Vazetdinova A, Valiullina-Rakhmatullina F, Lewen A, Rozov A, Kann O. Lactate attenuates synaptic transmission and affects brain rhythms featuring high energy expenditure. *IScience*. 2020;23(7):101316.
- [4] Ma K, Ding X, Song Q, Han Z, Yao H, Ding J, Hu G. Lactate enhances arc/arg3.1 expression through hydroxycarboxylic acid receptor 1-β-arrestin2 pathway in astrocytes. *Neuropharmacology*. 2020;171:108084.
- [5] Magistretti PJ, Allaman I. Lactate in the brain: from metabolic end-product to signalling molecule. *Nature Reviews Neuroscience*. 2018.;19(4):235–249.
- [6] Morville T, Sahl RE, Moritz T, Helge JW, Clemmensen C. Plasma metabolome profiling of resistance exercise and endurance exercise in humans. *Cell reports*. 2020;33(13):108554.



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR
ISSN 2675-6218

LACTATO E SEUS EFEITOS METABÓLICOS: REVISÃO
Luis Felipe Brogi Pederiva, Lucas Oliveira de Souza, Ana Luíza Silva Fernandes,
Nicolas Adriano Faria Sanches, Alessandra Cristina Pupin Silvério, Marcelo Rodrigo Tavares

[7] Pardella E, Ippolito L, Giannoni E, Chiarugi P. Nutritional and metabolic signalling through gpcrs. FEBS letters. 2022.

[8] Yang W, Pang D, Chen M, Du C, Jia L, Wang L, He Y, Jiang W, Luo L, Yu Z., et al. Rheb mediates neuronal-activity-induced mitochondrial energetics through mtorc1-independent pdh activation. Developmental cell. 2021;56(6):811–825.