

PRESENTE Y FUTURO DEL ÁCIDO LÁCTICO PRESENT AND FUTURE OF LACTIC ACID

Ana M^a
Martín
Morell¹

Cristina
González
Millán²

Fernando
Llop³

¹Médico
Especialista en
Medicina de la
Educación Física
y el Deporte.
Universidad
Alfonso X

El Sabio
²Doctora en
Ciencias de la
Actividad Física
y el Deporte.

³Doctor en
Ciencias de la
Actividad Física
y el Deporte.
Universidad
de Castilla
La Mancha

INTRODUCCIÓN

Tradicionalmente, y durante más de 80 años, la creencia de que la acidosis láctica durante el ejercicio, era la explicación de la acidosis metabólica ha llevado a la interpretación de que la producción de lactato causa acidosis. Numerosos estudios en la literatura actual lo corroboran¹⁻⁹. Sin embargo, otros estudios¹⁰⁻²¹ ofrecen evidencias suficientes para afirmar que tal creencia no tiene ningún soporte bioquímico.

LA ACIDOSIS METABÓLICA

El origen

El origen de la creencia incorrecta de la acidosis láctica se remonta a las primeras décadas del siglo XX. Esta creencia la podemos encontrar en Meyerhoff y Hill, pioneros en la investigación de la bioquímica del músculo esquelético²²⁻²⁵. Básicamente, Meyerhoff reveló la mayoría de las vías glucolíticas, y demostró que el ácido láctico se producía como una reacción lateral a la glucólisis en ausencia de O₂. Por su parte Hill cuantificó la liberación de energía por la conversión de la glucosa a ácido láctico, y propuso que la oxidación de la glucosa podía suministrar una rápida y alta cantidad de energía para la contracción muscular, tanto en momentos en que la disponibilidad de oxígeno era limitada, como cuando las demandas energéticas de la contracción muscular eran superiores a la oxidación. Los numerosos estudios de investigación, ya desde

esa época, sobre la producción de ácido láctico durante la fermentación, y su presencia en numerosos tejidos animales, establecieron la conexión entre anaerobiosis, producción de ácido láctico y acidosis²⁶. Esta conexión fue aceptada como una causa-efecto en la aplicación del trabajo de Hill y Meyerhoff. Por consiguiente, para el mundo científico en aquella época fue suficientemente probada la interpretación de que la producción de lactato y la acidosis eran causa-efecto. En consecuencia, a ambos investigadores se les concedió el Premio Nóbel por sus trabajos en 1922.

Sin embargo (y aquí comienzan los aspectos que determinan que esta creencia, aun mantenida tanto tiempo, es incorrecta), en aquella época había un conocimiento insuficiente de las reacciones ácido-base que permitiera comprender la ionización de las moléculas que no fueran los ácidos tradicionales. Y, por otro lado, tampoco se conocía suficientemente la respiración mitocondrial y, por lo tanto, se desconocía el papel de la mitocondria en la alteración del balance protón-celular. Además, las investigaciones del pasado que son usadas para mantener el concepto de acidosis láctica, están basadas en correlaciones, que pueden llegar a mantener una evidencia indirecta, pero nada más. Ya que, tal como académicos y científicos han indicado siempre, los resultados de una correlación no implican causa-efecto.

La común aceptación, desde 1920 hasta nuestros días, de la "acidosis láctica", no ha estado exenta de críticas. Entre 1960 y 1990 se encuentran

CORRESPONDENCIA:

Ana Martín Morell
Cuba, 2. 28691 Madrid. Villanueva de la Cañada. E-mail: ammorell@wanadoo.es

Aceptado: 04-11-2006 / Revisión n° 199

numerosos estudios de investigación en los que los fisiólogos cuestionaron la creencia de que la producción de ácido láctico era la fuente de producción de $H^{+10,27,13-15,17,19}$. Si bien, tal como se ha demostrado, estas investigaciones críticas con la acidosis láctica no han sido aceptadas ni revisadas durante todos estos años.

La actualidad

Las explicaciones expuestas hasta ahora en esta revisión y los trabajos previos de numerosos científicos^{10-17,19-21,27} presentan otras explicaciones a la bioquímica de la acidosis metabólica, que pueden resumirse en las siguientes afirmaciones:

- Que la acidosis metabólica es causada por un aumento del ATP no-mitocondrial.
- Que la producción de lactato es fundamental en el músculo para producir NAD^{+} citosólico y continuar la regeneración del ATP glucolítico.
- Que la producción de lactato consume dos protones y, consecuentemente, retarda la acidosis.
- Que el lactato facilita la eliminación del protón del músculo a través de los MCTs (monocarboxilatos transportadores).

Continuamente el ATP es descompuesto en ADP y Pi y un protón es liberado. Los protones son usados por la mitocondria para la fosforilación oxidativa, y mantener el gradiente protón en el espacio intermembranoso. Sin embargo, cuando la intensidad del ejercicio aumenta por encima del steady-state, hay una mayor dependencia del ATP generado por fuentes no-mitocondriales (glucólisis y sistema fosfágeno). Este incremento en la demanda de ATP aumenta la liberación de protones y causa acidosis, tal como podemos observar en la Figura 1. En ella Robergs *et al*²⁶ representan el metabolismo energético en el músculo durante dos ejercicios de diferente intensidad. En el diagrama A se observa lo que ocurre a nivel metabólico en un ejercicio de

estado estable al 60% del VO_{2max} . En él, el Piruvato, NADH y los protones producidos en la glucólisis, así como los productos derivados de la hidrólisis de ATP (ADP, Pi, H^{+}), son consumidos por la mitocondria como sustratos de la respiración mitocondrial. En el diagrama B se representa un ejercicio cuya intensidad supone el 110% del VO_{2max} (el grosor de las flechas indica la implicación de las reacciones y el destino predominante de los productos). En este contexto la hidrólisis de ATP ocurre en un ratio que no puede ser soportado al 100% por la respiración mitocondrial. La acumulación final de protones es un balance entre: las reacciones que consumen y liberan protones, la amortiguación celular, y el transporte del protón fuera de la célula. En el diagrama se observa claramente que la causa bioquímica de la acumulación de protón, no es la producción de lactato, sino la hidrólisis de ATP. Al mismo tiempo, y bajo estas condiciones, aumenta la producción de lactato para impedir la acumulación de piruvato y suministrar NAD^{+} para la fase 2 de la glucólisis. Por lo tanto, si el músculo no produjera lactato, la acidosis y la fatiga muscular ocurrirían con mayor prontitud.

Por otro lado Taffaleti²⁰ demostró que la producción de lactato consume protones (Figura 2), mediante la reacción de LDH, siendo esta reacción alcalinizante y funcionando como un amortiguador contra la acumulación de protones en la célula.

Además, volviendo a la idea de que el incremento en la demanda de ATP aumenta la liberación de protones, numerosos estudios mencionan que dichos protones salen de la célula junto con el ácido láctico mediante los MCTs (monocarboxilatos transportadores)²⁸⁻⁴⁶. De todas formas, esto no significa que la producción de lactato elimine protones, ya que Juel, *et al*⁹ han cuantificado una mayor salida de protones que de lactato durante la contracción muscular. Más adelante, hablaremos en profundidad de los MCTs.

Actualmente, según Gladden⁴⁷, nos encontramos en la era de la lanzadera de lactato, iniciada en 1984 por Brooks⁴⁸. Brooks, en 1985 estableció la hipótesis de la presencia de una lanzadera

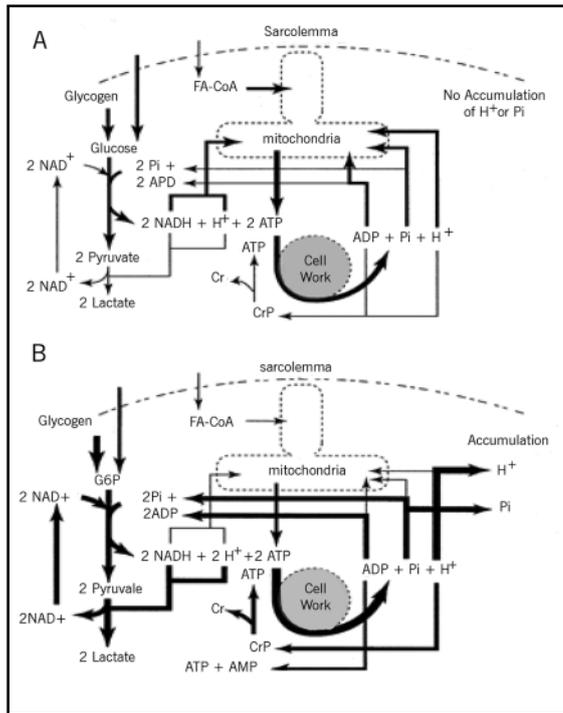


FIGURA 1.
El metabolismo energético en el músculo durante dos ejercicios de diferente intensidad²⁶

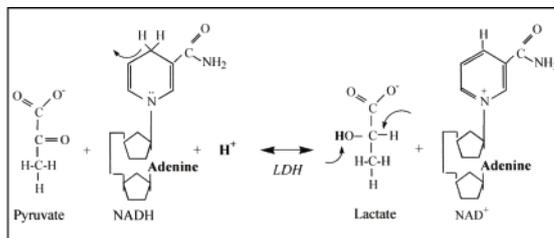


FIGURA 2.
Substratos y productos de la reacción de la LDH (lactato deshidrogenasa)²⁶

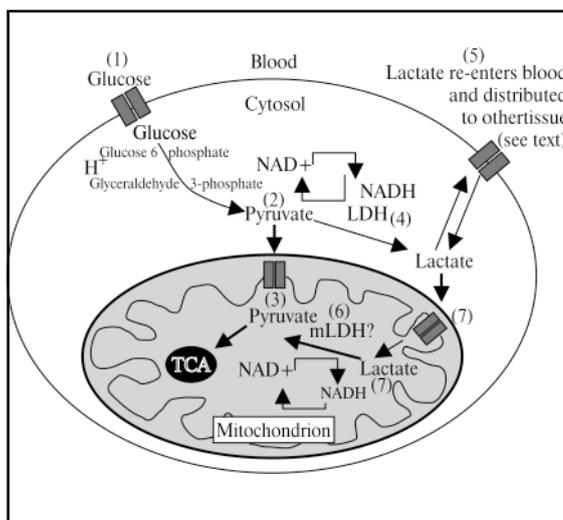


FIGURA 3.
La hipótesis de la lanzadera de lactato intracelular⁴⁹

de lactato intercelular, donde afirmó que, tanto la formación como la distribución de lactato en el cuerpo, es el principal mecanismo para que se realice el metabolismo intermediario en los diferentes tejidos, siendo la sangre la ruta que permite la conexión de célula a célula⁴⁷. Sin embargo, ampliando esta hipótesis, Brooks en 1998, menciona la existencia de una lanzadera de lactato intracelular (Figura 3)^{36,49,50,51}, en la que, de forma resumida, se afirma que el lactato penetra en la mitocondria mediante los MCTs para ser oxidado^{36,38,42,51} encontrando en su interior LDH^{36,49,50,52-55}.

EL METABOLISMO DEL LACTATO

Hoy en día, algunos estudios que consideran como causa de la elevada producción y acumulación de láctico la dysoxia^{56,57}, han sido el referente para seguir relacionando lactato y metabolismo anaeróbico. Sin embargo, en los últimos años, numerosas investigaciones se han mostrado contrarias a la idea de que la dysoxia es la principal causa del aumento de la producción de ácido láctico y por tanto del lactato en sangre y en músculo durante el ejercicio submáximo⁵⁸⁻⁶⁰. Gladden, en el año 2004, comprueba y afirma que el lactato es un metabolito anaeróbico en presencia de anoxia, un metabolito hipóxico en presencia de dysoxia y un metabolito aeróbico en presencia de O₂ y de glucosa y glucógeno como fuel⁴⁷.

Otros estudios relacionan la intensidad del ejercicio con la producción de lactato, de la siguiente manera:

- Durante el *ejercicio intenso y corto* el músculo produce rápidamente lactato. Al aumentar éste a nivel intramuscular se produce la salida del mismo hacia la sangre. Posteriormente, durante la recuperación, hay una absorción de lactato desde la sangre por los músculos en reposo o por otros que trabajan a menor intensidad^{51,61,62}.
- Durante el *ejercicio de moderada intensidad*, las fibras musculares glucolíticas producen y liberan lactato. Una parte de este lactato

pasa a la circulación y otra se difunde a las fibras musculares oxidativas vecinas que lo oxidan^{63,64,51}.

Durante el ejercicio de baja intensidad, los músculos que al principio liberan lactato, posteriormente pueden reabsorberlo^{65-67,51}.

De todo ello se deduce que el intercambio de lactato es un proceso dinámico tanto en reposo como durante el ejercicio^{48,64,68,69}.

También, como dato interesante, Brooks⁵¹ encontró que durante el ejercicio de moderada intensidad, el flujo del lactato en sangre excedía al flujo de glucosa, lo que revela la importancia del lactato como fuente de carbohidratos. Así mismo, Miller, *et al*^{70,71} de los resultados de sus estudios, interpretaron que el lactato compite exitosamente con la glucosa como fuente de carbohidratos. De esta manera se reserva la glucosa en sangre para el uso de otros tejidos, y también se reserva para un posterior uso en pruebas de larga duración y mayor intensidad. De esto se desprende que la mayor parte del lactato tomado por los músculos es transformado por la vía oxidativa,^{64,72-74} y que el lactato es un importante precursor gluconeogénico, tanto en intensidades bajas como moderadas, y es, posiblemente, el sustrato más importante de la gluconeogénesis^{62,66,70,71,75}.

Además, es importante tener en cuenta que el lactato entra en el plasma y de ahí a las Células Rojas de la Sangre. El ratio del [La⁻] en plasma / Células Rojas de la Sangre [La⁻] es constante, de aproximadamente un valor de 0,5 y refleja un gradiente entre la concentración de La⁻ en plasma y la concentración de La⁻ en las Células Rojas de la Sangre, en el que el La⁻ en plasma es aproximadamente el doble que dentro de las Células Rojas de la Sangre^{76,77}.

Según Gladden⁵⁹ el plasma contendrá aproximadamente el 70% del lactato sanguíneo, y las Células Rojas de la Sangre el 30%. Esto es así en casi todas las condiciones, excepto después de un ejercicio muy intenso, en donde el ratio de entrada del La⁻ en plasma es proporcionalmente

más rápido respecto a la entrada en las Células Rojas de la Sangre⁷⁸. Por lo tanto, el plasma y las Células Rojas de la Sangre desempeñan un papel importante en el intercambio rápido del lactato, cogiéndolo de los músculos activos y llevándolo a los inactivos⁷⁹.

MONOCARBOXYLATOS

Tal como hemos comentado con anterioridad, recientemente se ha conocido que el lactato es transportado por los transportadores monocarboxylatos. Hasta hace muy poco numerosos fisiólogos del ejercicio asumían que el lactato atravesaba la membrana del sarcolema por difusión, a pesar de que ya desde 1974 había evidencias de que el desplazamiento del lactato estaba relacionado con un mecanismo de transporte⁸⁰.

Actualmente las investigaciones están descubriendo nuevos aspectos acerca del movimiento de lactato dentro y fuera del músculo esquelético. Así, ya se sabe que los MCTs se encuentran en numerosos tejidos de mamíferos⁸¹ y que existe una familia de MCTs⁸²⁻⁸⁵ cuyo número ha ido aumentando conforme avanzaban las investigaciones. También se conocen las características, funciones y distribución de algunas isoformas^{33,36,37,40,42,50,86,87} y que el transporte de lactato y su transportador aumenta con el entrenamiento^{34,37,38,40,62,88,89}.

Según recientes estudios^{90,46} son 14 los MCTs conocidos hasta ahora. Si bien, no todos han podido ser clonados. Son, fundamentalmente, MCT1 y MCT4 las isoformas más estudiadas y las que, hasta ahora, se ha podido demostrar que son importantes transportadores metabólicos^{37,39,44,90,91}.

Estos MCTs presentan diferentes roles y diferentes capacidades de transporte. Algunos estudios así lo confirman^{43,87,92-95}. Se sabe que el MCT1 está relacionado fundamentalmente con las fibras oxidativas, y que por tanto está vinculado con las capacidades oxidativas del músculo. Igualmente, se ha observado la importancia de los MCT1 en la introducción del lactato dentro de la célula^{33,37-40,87,96,97}. Respecto al MCT4, éste se encuentra en

las fibras musculares glucolíticas, participando en la salida del lactato del músculo^{37,39,87,98}. Por lo tanto el MCT1 es el responsable de la entrada de lactato a la célula y el MCT4 el responsable de la salida^{39,87,98}.

Algunos estudios han encontrado el MCT1 en fibras tipo I³⁷ en el corazón^{86,87}, en la membrana plasmática, en túbulos T y en vesículas citoplasmáticas⁸⁶. Mientras que el MCT4 se ha encontrado básicamente, en el músculo blanco y en células con alto ratio glucolítico⁸⁷. Otros estudios han confirmado la existencia del MCT1 en el sarcolema y en la mitocondria, y del MCT4 sólo en el sarcolema^{41,42,50}. Las funciones de estos MCTs apoyan la presencia de la lanzadera de lactato intracelular y extracelular en el músculo, que requiere que el lactato actúe tanto en vías oxidativas como en glucolíticas^{45,50}.

Por otro lado, la idea de que la actividad física juega un papel importante en el contenido de las isoformas MCTs en el músculo, es apoyado por diversos estudios en el entrenamiento humano^{89,37,38,40,9,44,99}. Así, Bonen, *et al.*⁸⁹ observaron que tras 7 días de entrenamiento de resistencia los MCTs contenidos en el músculo vasto lateral, aumentaron un 18%. También se redujeron las concentraciones tanto del lactato muscular como del lactato venoso femoral durante el ejercicio. Respecto a las diferencias entre el lactato muscular y el venoso en este estudio, observaron altas correlaciones entre ambas variables antes y después del entrenamiento. Sin embargo, la inclinación de las líneas de regresión lineares entre ambos parámetros eran marcadamente diferentes. Esto sugiere que después del entrenamiento las concentraciones de lactato venoso femoral fueron aumentadas por la cantidad entregada de lactato muscular.

Pilegaard, *et al.*³⁷ observaron tras 8 días de entrenamiento anaeróbico, un aumento del contenido del MCT1 en un 76%, y del MCT4 en un 32%. Estas diferencias pueden ser debidas a los diferentes niveles o tipos de actividad física³⁷, pero también a que los contenidos de estas isoformas difieren en los diferentes tipos de fibras³⁵.

Dubochaud, *et al.*³⁸ evaluaron los efectos del entrenamiento de resistencia en los MCT1 y MCT4, comparando las cantidades de ambos en fracciones del músculo completo, fracciones del sarcolema y fracciones de la mitocondria. Observaron que tras el entrenamiento, las cantidades del MCT1 aumentaron significativamente en músculo, sarcolema y mitocondria (90%, 60% y 78%, respectivamente), mientras que el contenido del MCT4 aumentó sólo en sarcolema, un 47%. De ello se deduce que el MCT4 es menos sensible al entrenamiento de resistencia que el MCT1, y que su ausencia en la mitocondria le convierte en un transportador del lactato a nivel del sarcolema³⁸.

En un estudio posterior, Green, *et al.*⁴⁰ investigaron los efectos de una sola sesión de entrenamiento en las adaptaciones metabólicas en el músculo vasto lateral. Para ello aplicaron un entrenamiento submáximo (60% VO²) de 5-6 horas de ciclismo, y observaron una reducción del lactato muscular post-ejercicio comparándolo con los datos pre-ejercicio. Durante los 6 días siguientes de recuperación los niveles de lactato, aunque aumentaron algo, continuaron por debajo de los valores pre-ejercicio. También, de esta sesión, resultaron aumentados los MCT1 y MCT4 durante los 6 días siguientes. Por lo que estos autores proponen que la menor acumulación de lactato no es el resultado de la producción de lactato, sino de su eliminación. Este aumento de la eliminación depende, entre otros factores, del aumento de los niveles de los MCTs.

Recientemente, Thomas, *et al.*⁴⁴ también han encontrado un aumento del MCT1 después de un ejercicio supramáximo, que favorece la eliminación del lactato sanguíneo.

Todos los estudios mencionados con anterioridad, refieren un aumento de los MCTs con el entrenamiento. Sin embargo, otros estudios afirman que para valorar estas mejoras y a qué isoformas afecta, hay que tener en cuenta la intensidad del ejercicio, la cantidad de ejercicio y el tipo de ejercicio^{38,43,98,100,101}.

Así, Yoshida, *et al.*⁴³ en su estudio realizaron un ejercicio de intensidad baja y observaron que

no se producían cambios en el MCT4, ya que esta proteína aumenta con ejercicio de alta intensidad^{38,101}. Aunque para aumentar el MCT1, también se necesita cierto nivel de intensidad¹⁰⁰, ellos demostraron que cuando la intensidad del ejercicio es baja, la cantidad del mismo es importante para aumentar el MCT1. Se observó que la adaptación óptima en el MCT1 inducida por el ejercicio ocurría entre la 3ª y la 6ª semana de carrera, más allá de esto el MCT1 no aumentó apenas. En la 1ª semana de entrenamiento el MCT1 correlacionó negativamente con la distancia de carrera acumulada. Después de la tercera semana se observó una correlación positiva entre el MCT1 y la distancia recorrida. En la semana 6ª no hubo correlaciones con las distancias acumuladas. Por último, en un análisis más profundo, en la 1ª semana se observó que un exceso de carrera (> 20km/week) reprimió el MCT1 (-16%), mientras que una cantidad de carrera más modesta (<20km/week) aumentó el MCT1 (+37%).

EL EFECTO PROTECTOR DEL ÁCIDO LÁCTICO

Si en capítulos anteriores hemos comentado los efectos beneficiosos de la producción y el intercambio de lactato, recientes estudios¹⁰²⁻¹⁰⁴ aportan nuevos roles del ácido láctico en el músculo esquelético.

De tal manera, Nielsen, *et al.*¹⁰² demostraron en su estudio que la acumulación de ácido láctico, en vez de ser una causa de la fatiga muscular durante el ejercicio, es un protector contra la misma. El ejercicio causa una disminución de K^+ muscular, lo que da lugar a un aumento de la concentración extracelular de potasio $[K^+]_o$.^{105, 106}

Con el fin de estudiar el efecto de ambos aspectos en la función muscular, Nielsen, *et al.*¹⁰² incubaron músculos sóleos de ratas con una concentración extracelular de K^+ de 11mM, lo que redujo la fuerza tetánica en un 75%. Posteriormente añadieron 20mM de ácido láctico y observaron que se producía una casi completa

recuperación de la fuerza. Esta recuperación de la fuerza no tuvo efectos ni en el potencial de membrana, ni en el Ca^{2+} muscular. Sin embargo, cuando se introdujeron 20mM de glucosa con el fin de recuperar la fuerza, esto no se consiguió. Según Nielsen, *et al.*¹⁰², parece ser que el descenso de la fuerza por un elevado $[K^+]_o$ se debe a la despolarización de la membrana, resultando una lenta inactivación de los canales de $Na^{+107,108}$. Esto puede ser compensado por una acumulación del Ca^{2+} muscular causando un aumento del Ca^{2+} citosólico transitorio en respuesta a la estimulación. También en el estudio observaron que el ácido láctico no tuvo ninguna influencia en el $[Ca^{2+}]_i$, y que la recuperación de la excitabilidad se produjo a través de los canales de Na^+ .

Las conclusiones del estudio de Nielsen *et al.*¹⁰² fueron confirmadas en la investigación de Pedersen, *et al.*¹⁰³ Sin embargo, Pedersen, *et al.*¹⁰⁹ observaron que la acidosis intracelular disminuía la permeabilidad del cloro en los túbulos T, lo que permitía que los potenciales de acción fueran propagados a pesar de la despolarización muscular.

Así mismo, Nielsen, *et al.*¹¹⁰ observaron que más que el intersticio, son los túbulos T los que están más expuestos a la acumulación de K^+ extracelular¹⁰⁵. Por lo que los fallos en la excitación durante el ejercicio están determinados, en primer lugar, por cambios en los gradientes electroquímicos a través de la membrana de los túbulos T, más que a través del sarcolema¹¹⁰.

Al estudiar lo que ocurría en los túbulos T, observaron que el aumento de K^+ en ellos causaba una despolarización crónica en el sistema T. Al mismo tiempo, el aumento de Na^+ intracelular interfiere en la habilidad del sistema T para soportar sucesivos potenciales de acción en cortos intervalos. Sin embargo, observaron que estos efectos negativos eran resistidos en la fibra muscular, hasta cierto punto, por el aumento de Na^+ intracelular, que estimula la bomba Na^+-K^+ y reduce en el sistema T el K^+ extracelular y el Na^+ intracelular; ayudando así a mantener la producción de fuerza durante la activación muscular intensa.

Pedersen, *et al.*¹⁰³ también estudiaron el efecto del ácido láctico en los músculos con pérdida de fuerza por un alta concentración de potasio extracelular $[K^+]_o$, pero lo hicieron en combinación con un beta-agonista específico (salbutamol), y con la temperatura muscular. En el estudio observaron que cuando se elevó la temperatura de 30° a 35° en músculos deprimidos por un alto K^+ (11mM), se recuperó la fuerza en un 35%. Esta recuperación de la fuerza por elevación de la temperatura fue relacionada con: una hiperpolarización, una reducción de $[Na^+]_i$, y un aumento del 93% de la actividad de la bomba Na^+-K^+ . Al estudiar los efectos de la acidosis láctica y el aumento de catecolaminas en plasma que se produce durante el ejercicio intenso, combinados con la elevación de la temperatura, observaron que con 11mM de K^+ , una elevación de la temperatura de 30° a 35°, una concentración de 11mM de ácido láctico, y de salbutamol de 10-5 M, la fuerza fue completamente recuperada. Por lo tanto, los autores¹⁰³ sugieren un escenario en el que la acción depresiva de la hiperkalemia inducida por el ejercicio, es contrarrestada por la acción combinada de una elevada temperatura muscular, acidosis láctica y catecolaminas.

Posteriormente, el estudio de Kristensen, *et al.*¹⁰⁴ pone en duda el efecto protector del ácido láctico en los músculos activos. Estos autores, en su estudio, difieren de las conclusiones de Nielsen, *et al.*¹⁰² sobretodo, en que el efecto protector del ácido láctico pueda ser un mecanismo generalizable a los músculos durante la actividad normalizada.

Según Kristensen, *et al.*¹⁰⁴ en el estudio de Nielsen, *et al.*¹⁰² el músculo sóleo en reposo fue incubado en concentraciones altas de potasio para imitar las concentraciones referidas de potasio intersticial durante el ejercicio de alta intensidad¹¹⁰. Este tratamiento no activa la bomba Na^+-K^+ y, por lo tanto, se produce una despolarización más larga que la que se produciría si la acumulación de potasio fuera el resultado de la actividad muscular normal. Además, en el estudio de Nielsen, *et al.*¹⁰² los músculos tratados con potasio fueron incubados con ácido láctico, lo que redujo el ph extracelular más que el ph intracelular, de este

modo se redujo el gradiente del ph a través del sarcolema. Sin embargo, durante la actividad muscular normal el gradiente del ph a través del sarcolema está aumentado.

Así pues, con el objetivo de salvar estos problemas y comprobar si lo que concluye Nielsen, *et al.*¹⁰² en su estudio ocurre sólo en músculos pasivos pre-incubados con un alto potasio externo, o si también puede generalizarse a músculos fatigados por la actividad, Kristensen, *et al.*¹⁰⁴ estimularon el músculo sóleo aislado de rata hasta la fatiga. Realizaron tres series de experimentos independientes, comparando músculo control y músculo pre-incubado con tres soluciones: 20mM Na-lactate (acidifica el ph interno), 12mM Na-lactate + 8mM de ácido láctico (imita los cambios del ph durante la actividad muscular), y 20mM de ácido láctico (acidifica el ph externo más que el interno). En todos los casos observaron una reducción en el desarrollo de la fuerza (en algún caso más significativo que en los otros). Por lo tanto, ellos no detectaron que la incubación de lactato/ácido láctico, desempeñara un papel de protección frente al desarrollo de la fatiga en los músculos activos.

Sin embargo, sí observaron, tal como lo hizo Nielsen, *et al.*¹⁰² que las tres combinaciones de lactato/ácido láctico restauraban la fuerza en el músculo sóleo pasivo incubado con una alta concentración de K^+ . La razón principal de las diferencias que se dan entre el músculo pasivo y el activo radican en la bomba Na^+-K^+ . La despolarización en los músculos pasivos es, por tanto, más pronunciada que en los activos. Y es ahí donde lactato/ácido láctico actúan, eliminando las consecuencias negativas de una despolarización inusualmente larga. Mientras que, en los músculos activos, es la activación de la bomba la que restaura la fuerza hiperpolarizando las células musculares¹¹¹.

Hansen, *et al.*¹¹² estudiaron los efectos de las catecolaminas y del ácido láctico en el mantenimiento de la contractibilidad en las fibras de contracción rápida, comparándolo con las fibras de contracción lenta en músculos de ratas electroestimuladas. Observaron que, al igual que ocurría

con las fibras de contracción lenta, en las de contracción rápida se producía un descenso de la excitabilidad motivado por el aumento de $[K^+]_o$, que es contrarrestado simultáneamente por el ácido láctico y el aumento de catecolaminas. Si bien, las fibras de contracción rápida, muestran una menor respuesta al efecto protector de las catecolaminas y el ácido láctico. Esta diferencia es compensada por una mayor tolerancia de estas fibras musculares a un elevado $[K^+]_o$. Además, la producción endógena del ácido láctico es mayor en las fibras musculares de contracción rápida, por lo que alcanzar rápidamente niveles elevados aumenta los efectos protectores.

Para concluir este apartado, podemos destacar que, tal como acabamos de ver, en los estudios en los que se pretende demostrar el efecto protector del ácido láctico contra la pérdida de fuerza, aparece también la bomba Na^+-K^+ como uno de los aspectos que retrasa la aparición de la fatiga.

DISCUSIÓN

Nos encontramos pues, ante una nueva era en los conocimientos del lactato. Un lactato que ya no es considerado el principal responsable de la acidosis metabólica, que retarda la acidosis, que facilita la eliminación de protones del músculo, y cuya producción permite continuar con la regeneración del ATP glucolítico.

Además de estas funciones del lactato, la hipótesis de la lanzadera del lactato^{36,47-51,47} otorga al lactato un papel estelar en el metabolismo intermediario de los diferentes tejidos, entre células y en la misma célula. Siendo una fuente de carbohidratos⁵¹ que compite con la glucosa^{70,71} y además un importante precursor gluconeogénico^{62,66,70,71,75}.

El desconocimiento y la ignorancia de estos conceptos, ha llevado a una interpretación inadecuada del metabolismo del lactato, lo que ha originado errores de valoración y una desacertada prescripción del entrenamiento en el deporte.

Además, al mismo tiempo, ha surgido una terminología inadecuada (umbral anaeróbico, anaeróbico, capacidad anaeróbica) como consecuencia de una falta de conocimientos básicos de bioquímica y del metabolismo del ejercicio; y es que, desde este punto de vista, la fisiología del ejercicio, no admite estas expresiones.

Lo adecuado sería hablar de un estado de predominio del componente aeróbico, de predominio de glucólisis aeróbica y de predominio de la glucólisis anaeróbica. Teniendo en cuenta, además, que el predominio de uno u otro sustrato y su oxidación no tiene mucha relación con la acumulación de lactato sanguíneo.

También es un error considerar que la acumulación de ácido láctico se produce por una falta de disponibilidad de O_2 , ya que no hace falta entrar en un estado anaeróbico para producir lactato.

Otro aspecto que hay que erradicar es la fijación del umbral anaeróbico a la intensidad OBLA de 4ml, realizado por Mader en 1986¹¹³. Lo que realmente marca el OBLA es el comienzo de un desequilibrio entre la producción y aclaramiento de lactato. Desequilibrio que viene dado por la individualidad metabólica de cada sujeto. Por lo tanto, una misma concentración de lactato de 4ml supone diferentes intensidades relativas y, en consecuencia, un desigual estrés metabólico entre sujetos, tal como se observa en el estudio de Llop, *et al.*¹¹⁴ en el que la aplicación de distintas intensidades de entrenamiento a dos grupos de trabajo, no evidencia diferencias en ambos grupos en la concentración de lactato.

Así mismo, existe una gran variabilidad entre sujetos en la concentración de lactato. En el trabajo de González, *et al.*¹¹⁵ se observa como ésta no sólo ocurre entre los diferentes puestos que desempeñan los jugadores, sino también entre jugadores que ocupan el mismo puesto. Lo que indica que hay que trabajar con la mayor individualización posible.

Para lo único para lo que se podría utilizar el lactato es para determinar, de manera individualizada, en que momento hay una ruptura en la curva

de acumulación de lactato, definida esta ruptura como Umbral de lactato u OBLA y que es muy variable entre los diferentes individuos.

En función de esto último, habrá situaciones de equilibrio entre la producción y aclaramiento de lactato que van a servir como referente para establecer intensidades y duración de entrenamientos que permitan retrasar el desequilibrio o punto de ruptura de la curva. Si es importante, en la utilización de este umbral, especificar la intensidad y la duración de la prueba, ya que en función de estos datos la fase estable será diferente.

Además, también hay que tener en cuenta los MCT1 de cada individuo, éstos aumentan con el entrenamiento, facilitando así el lavado del lactato. Sin embargo, a la hora de valorar los cambios que el entrenamiento produce en el MCT1, hay que tener en cuenta, no sólo la intensidad y la cantidad, sino también el periodo de entrenamiento.

Para valorar estas medidas (el estado estable del lactato y el momento de ruptura), es muy importante establecer un protocolo específico y adecuado. Lamentablemente, en la actualidad, está muy extendido el uso de protocolos máximos que determinan parámetros fisiológicos y metabólicos (VO_{2max} , FCmax, Potencia máxima, Velocidad máxima), a partir de los cuales se prescribe el entrenamiento, estableciendo tantos por ciento relativos de estos valores máximos. Éste es un planteamiento inadecuado, ya que el protocolo debe permitir contemplar una estabilización metabólica y fisiológica para obtener datos de cierta utilidad. Tal como confirman recientes estudios^{116,117}.

Por consiguiente, los protocolos de valoración en los que se alcancen los estados estables que se asemejen a las fases de la prueba o la competición, serían los más apropiados para medir parámetros fisiológicos y metabólicos que aparecen realmente en el deportista.

Existen otros dos aspectos importantes a tener en cuenta a la hora de establecer el protocolo. Por un lado, el lugar de extracción de sangre

para obtener la muestra, ya que se han observado diferencias importantes según se realice ésta en el dedo o en la vena¹¹⁸. Por otro lado, el calor ambiental que, sin una aclimatación al mismo, reduce el umbral de lactato¹¹⁹.

Es pues hora de afrontar esta nueva era que los conocimientos de la bioquímica, y en concreto del ácido láctico, nos presentan. Hay que seguir investigando en esta línea pero, mientras tanto, de manera inmediata, hay que cambiar las pruebas de valoración, los parámetros medidos, la prescripción de los entrenamientos y apuntar, en todo ello, a una especificidad máxima.

RESUMEN

Desde 1920 hasta nuestros días, se ha aceptado de forma común y generalizada la creencia de considerar la acidosis láctica como causa de la acidosis metabólica. Sin embargo, numerosos estudios confirman que tal afirmación no tiene ningún soporte bioquímico. En este estudio pretendemos revisar todos los trabajos que apoyan esta idea, aclarar porqué se ha creado esta controversia y presentar un escenario de futuro. Numerosas publicaciones desde 1966 ofrecen otras explicaciones a la acidosis metabólica y al papel que desempeña el lactato en la misma, como son: a) Que la acidosis metabólica es causada por un incremento en la producción del ATP no-mitocondrial; b) Que la producción de lactato es fundamental para continuar la regeneración del ATP glucolítico; c) Que la producción de lactato consume dos protones y retarda la acidosis; d) Que el lactato facilita la eliminación del protón del músculo a través de los MCTs (monocarboxilatos transportadores); e) Que existe una lanzadera de lactato intracelular; f) Que el lactato compite con la glucosa como fuente de carbohidratos y g) Que el lactato es un protector de la fatiga muscular, entre otras. Todas estas funciones que desempeña el lactato, le otorgan un protagonismo especial en el metabolismo intermediario de los diferentes tejidos, entre células y en la misma célula. El correcto conocimiento del metabolismo del lactato debe ayudar a eliminar los errores de valoración y la

inadecuada prescripción del entrenamiento que se ha producido hasta ahora. La nueva era del ácido láctico y de su bioquímica, nos debe llevar, de forma ineludible, a cambiar las pruebas de valoración y los parámetros medidos, erradicar la terminología inadecuada (anaeróbico, umbral anaeróbico, capacidad anaeróbica), eliminar los valores umbrales de ácido láctico fijados de antemano, y prescribir los entrenamientos con la máxima especificidad.

Palabras clave: Ácido láctico. Acidosis metabólica. Lanzadera de lactato. Transportadores monocarboxilatos. Entrenamiento.

SUMMARY

Since 1920 until our days, it has been accepted in a common and generalizable way, the belief of considering the lactic acidosis as reason of metabolic acidosis. However, a lot of studies confirm that such affirmation has not any biochemical support. In this study we try to check all the works that support this idea, clarify why this controversy exists and show a future scenario. A lot of publications since 1966 propose others explanations to the metabolic acidosis and the role that lactate plays in it, like: a) Metabolic acidosis is caused by an increase in

ATP's non-mitochondrial production; b) The lactate production is fundamental to continue the regeneration of the glucolytic ATP; c) The lactate production consumes two protons and delays the acidosis; d) Lactate facilitates the elimination of the proton of the muscle across the MCTs (monocarboxylates transporters); e) Exists a lactate shuttle intracellular; f) Lactate competes with the glucose as source of carbohydrates; g) Lactate is a protector of the muscular fatigue, between others. All these roles that lactate plays grant a special protagonism to it in the intermediary metabolism of the different tissues, between cells and intracellular. The correct knowledge of the lactate metabolism must help to eliminate the mistakes of valuation and the inadequate training prescription that have been produced till now. The new era of the lactic acid and its biochemistry, will must take us, unavoidably, to change the evaluate tests and the parameters measured, to eradicate the inadequate terminology (anaerobic, anaerobic threshold, anaerobic capacity), eliminate the threshold lactic acid values established beforehand and prescribe the trainings with the maximum specificity.

Key words: Lactic acid. Metabolic acidosis. Lactate shuttle. Monocarboxylates transporters. Training.

B I B L I O G R A F Í A

1. **Juel C.** Muscle pH regulation: role of training. *Acta Physiol Scand* 1988;162:359-66.
2. **Bangsbo J, Gollnick PD, Graham TE, Juel C, Kiens B, Mizuno M, Saltin B.** Anaerobic energy production and O₂ deficit-debt relationship during exhaustive exercise in humans. *J Physiol* 1990; 422:539-59.
3. **Spriet LL.** Anaerobic metabolism in human skeletal muscle during short-term, intense activity. *Can J Physiol Pharmacol* 1992;70:157-65.
4. **Stringer W, Casaburi R, Wasserman K.** Acid-base regulation during exercise and recovery in humans. *J Appl Physiol* 1992;72:954-61.
5. **Smith GL, Donoso P, Bauer CJ, Eisner DA.** Relationship between intracellular pH and metabolite concentrations during metabolic inhibition in isolated ferret heart. *J Physiol* 1993;472:11-22.
6. **Stringer W, Wasserman K, Casaburi R, Porzasz J, Maehara K, French W.** Lactic acidosis as a facilitator of oxyhemoglobin dissociation during exercise. *J Appl Physiol* 1994;76:1462-7.
7. **Bangsbo J.** Quantification of anaerobic energy production during intense exercise. *Med Sci Sports Exerc* 1998;30:47-52.
8. **Harmer AR, McKenna MJ, Sutton JR, Snow RJ, Ruell PA, Booth J, Thompson MW, Mackay NA,**

- Stathis CG, Cramer RM, Carey MF, Eager DM.** Skeletal muscle metabolic and ionic adaptations during intense exercise following sprint training in humans. *J Appl Physiol* 2000;89:1793-803.
9. **Juel C, Klarskov C, Nielsen JJ, Krstrup P, Mohr M, Bangsbo J.** Effect of high intensity intermittent training on lactate and H⁺ release from human skeletal muscle. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2004;286:E245-E251.
 10. **Hochachka PW, Mommsen TP.** Protons and anaerobiosis. *Science* 1933;219:1391-7.
 11. **Trump BD, Mergner WJ, Kahng MW, Saladino AJ.** Studies on the subcellular pathophysiology of ischemia. *Circulation* 1976;53:117-126.
 12. **Williamson JR, Schaffer SW, Ford C, Safer B.** Contribution of tissue acidosis to ischemic injury in the perfused rat heart. *Circulation* 1976;53:113-116.
 13. **Gevers W.** Generation of protons by metabolic processes in heart cells. *J Mol Cell Cardiol* 1977;9:867-74.
 14. **Zilva JF.** The origin of the acidosis in hyperlactataemia. *Ann Clin Biochem* 1978;15:40-3.
 15. **Gevers W.** Generation of protons by metabolic processes other than glycolysis in muscle cells: a critical view [letter to the editor]. *J Mol Cell Cardiol* 1979;11:328.
 16. **Vaghy PL.** Role of mitochondrial oxidative phosphorylation in the maintenance of intracellular pH. *J Mol Cell Cardiol* 1979;11:933-40.
 17. **Wilkie DR.** Generation of protons by metabolic processes other than glycolysis in muscle cells: a critical view. *J Mol Cell Cardiol* 1979;11:325-30.
 18. **Busa WB, Nuccitelli R.** Metabolic regulation via intracellular pH. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 1984;246:R409-R438.
 19. **Dennis SC, Gevers W, Opie LH.** Protons in ischemia: where do they come from; where do they go to? *J Mol Cell Cardiol* 1991;23:1077-86.
 20. **Tafaletti JG.** Blood lactate: biochemistry, laboratory methods and clinical interpretation. *CRC Crit Rev Clin Lab Sci* 1991;28:253-68.
 21. **Noakes TD.** Challenging beliefs: ex Africa semper aliquid novi. *Med Sci Sports Exerc* 1997;29: 571-90.
 22. **Hill AV, Long CNH, Lupton H.** Muscular exercise, lactic acid, and the supply and utilization of oxygen. *Proc R Soc Lond B Biol Sci* 1924;16: 84-137.
 23. **Hill AV.** Croonian lecture. *Proc R Soc Lond B Biol Sci* 1926;100:87.
 24. **Raju TN.** The Nobel Chronicles. 1922: Archibald Vivian Hill (1886-1977), Otto Fritz Meyerhoff (1884-1951). *Lancet* 1998;352:1396.
 25. **Shampo MA, Kyle RA.** Otto Meyerhoff—Nobel Prize for studies of muscle metabolism. *Mayo Clin Proc* 1999;74:67.
 26. **Robergs RA, Ghiasvand F, Parker D.** Biochemistry of exercise-induced metabolic acidosis. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2004;287: R502-R516.
 27. **Clarence DH.** *The Handbook of Biochemistry and Biophysics.* Cleveland, OH: World, 1966.
 28. **Juel C.** Lactate-proton cotransport in skeletal muscle. *Physiol Rev* 1977;77:321-58.
 29. **Hagberg H.** Intracellular pH during ischemia in skeletal muscle: relationship to membrane potential, extracellular pH, tissue lactic acid and ATP. *Pflügers Arch* 1985;404:342-7.
 30. **Roth DA, Brooks GA.** Lactate transport is mediated by a membrane-bound carrier in rat skeletal muscle sarcolemmal vesicles. *Arch Biochem Biophys*, 1990;279:377-85.
 31. **Lindinger MI, Heigenhauser GJ.** The roles of ion fluxes in skeletal muscle fatigue. *Can J Physiol Pharmacol* 1991;69:246-53.
 32. **Juel C.** Lactate/proton co-transport in skeletal muscle: regulation and importance for pH homeostasis. *Acta Physiol Scand* 1996;156:369-74.
 33. **McCullagh KJA, Poole RC, Halestrap AP, O'Brien M, Bonen A.** Role of the lactate transporter (MCT1) in skeletal muscles. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 1996;271:E143-E150.
 34. **Bonen A, Baker S, Hatta H.** Lactate transport and lactate transporters in skeletal muscle. *Can J Appl Physiol* 1997;22(6):531-52.
 35. **Wilson MC, Jackson VN, Heddle C, Price NT, Pilegaard H, Juel C, Bonen A, Montgomery I, Hutter OF, Halestrap AP.** Lactic acid efflux from white skeletal muscle is catalyzed by the monocarboxylate transporter isoform MCT3. *J Biol Chem* 1998;273:15920-6.

36. **Brooks GA, Brown MA, Butz CE, Sicurello JP, Dubouchaud H.** Cardiac and skeletal muscle mitochondria have a monocarboxylate transporter MCT1. *J Appl Physiol* 1999a;87:1713-1718, 1999.
37. **Pilegaard H, Terzis G, Halestrap A, Juel C.** Distribution of the lactate/H⁺ transporter isoforms MCT1 and MCT4 in human skeletal muscle. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 1999a;276:E843-E848.
38. **Dubouchaud H, Butterfield GE, Wolfel EE, Bergman BC, Brooks GA.** Endurance training, expression, and physiology of LDH, MCT1, and MCT4 in human skeletal muscle. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2000;278:E571-E579.
39. **Bonen A.** Expression of lactate transporters (MCT1, MCT4) in heart and muscle. *Eur J Appl Physiol* 2001;86:6-11.
40. **Green H, Halestrap A, Mockett C, O'Toole D, Grant S, Ouyang J.** Increases in muscle MCT are associated with reductions in muscle lactate after a single exercise session in humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2002;282:E154-E160.
41. **Benton CR, Campbell S, Tonouchi M, Hatta H, Bonen A.** Monocarboxylate transporters in sub-sarcolemmal and intermyofibrillar mitochondria. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2004;323(1):249-253.
42. **Butz CE, McClelland GB, Brooks GA.** MCT1 confirmed in rat striated muscle mitochondria. *J Appl Physiol* 2004;97:1059-66.
43. **Yoshida Y, Hatta H, Kato M, Enoki T, Kato H, Bonen A.** Relationship between skeletal muscle MCT1 and accumulated exercise during voluntary wheel running. *J Appl Physiol* 2004;97:527-34.
44. **Thomas C, Perrey S, Lambert K, Hugon G, Mornet Mercier J.** Monocarboxylate transporters, blood lactate removal after supramaximal exercise, and fatigue indexes in humans. *J Appl Physiol* 2005; 98:804-9.
45. **Kobayashi M, Fujita I, Itagaki S, Hirano T, Iseki K.** Transport Mechanism for L-Lactic Acid in Human Myocytes Using Human Prototypic Embryonal Rhabdomyosarcoma Cell Line (RD Cells). *Biol Pharm Bull* 2005;28(7)1197-201.
46. **Bonen A, Heynen M, Hatta H.** Distribution of monocarboxylate transporters MCT1-MCT8 in rat tissues and human skeletal muscle. *Appl Physiol Nutr Metab* 2006;31(1):31-9.
47. **Gladden L.B.** Lactate metabolism: a new paradigm for the third millenium. *J Physiol* 2004; 558.1:5-30.
48. **Brooks GA.** Lactate: glycolytic product and oxidative substrate during sustained exercise in mammals-the "lactate shuttle". In *Comparative Physiology and Biochemistry: Current Topics and Trends*, vol A, Respiration-Metabolism-Circulation, Springer, Berlin. Ed. Gilles R, 1985;208-18.
49. **Brooks G.A.** Mammalian fuel utilization during sustained exercise. *Comp Biochem Physiol* 1998; 120:89-107.
50. **Brooks GA, Dubouchaud H, Brown MA, Sicurello JP, Butz CE.** Role of mitochondrial lactate dehydrogenase and lactate oxidation in the intracellular lactate shuttle. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1999b;96:1129-34.
51. **Brooks GA.** Intra- and extra-cellular lactate shuttles. *Med Sci Sports Exerc* 2000;32:790-9.
52. **Baba N, Sharma HM.** Histochemistry of lactis dehydrogenase in Herat and pectorales muscles of rat. *J Cell Biol* 1971;51:621-35.
53. **Kline ES, Brandt RB, Laux JE, Spainhour SE, Higgins ES, Rogers KS, Tinsley SB, Waters MG.** Localization of L-lactate dehydrogenase in mitochondria. *Arch. Biochem. Biophys*, 1986; 246:673-680.
54. **Brandt RB, Laux JE, Spainhour SE, Kline ES.** Lactate dehydrogenase in mitochondria. *Arch. Biochem. Biophys* 1987;259:412-22.
55. **Szcesna-Kaczmarek A.** L-lactate oxidation by skeletal muscle mitochondria. *Int J Biochem* 1990;22:617-20.
56. **Wasserman K.** The anaerobic threshold to evaluate exercise performance. *Am Rev Respir Dis* 1984; 129 (suppl),S35-S40.
57. **Mizock BA, Falk JL.** Lactic acidosis in critical illness. *Crit Care Med* 1992;20,80-93.
58. **Connett RJ, Gayeski TEJ, Honig CR.** Lactate efflux is unrelated to intracellular PO₂ in a working red muscle in situ. *J Appl Physiol* 1986; 61:402-8.
59. **Gladden LB.** Lactate transport and exchange during exercise. In *Handbook of Physiology*, section 12, Exercise: Regulation and Integration of Multiple Systems, *Oxford University Press, New York*. ed. Rowell LB & Shepherd JT 1996;614-48.

60. Richardson RS, Noyszewski EA, Leigh JS, Wagner P. D. Lactate efflux from exercising human skeletal muscle: role of intracellular PO₂. *J Appl Physiol* 1998;85:627-34.
61. Richter EA, Kiens B, Saltin B, Christensen NJ, Savard G. Skeletal muscle glucose uptake during dynamic exercise in humans: role of muscle mass. *Am J Physiol* 1988;254:E555-E561.
62. Gladden LB. Muscle as a consumer of lactate. *Med Sci Sports Exerc* 2000;32:764-71.
63. Baldwin KM, Campbell PJ, Cooke DA. Glycogen, lactate, and alanine changes in muscle fiber types during graded exercise. *J Appl Physiol* 1977;43:288-91.
64. Stanley WC, Gertz EW, Wisneski JA, Neese RA, Morris DL, Brooks GA. Lactate extraction during net lactate release in legs of humans during exercise. *J Appl Physiol* 1986;60:1116-20.
65. Stainsby WN and Welch HG. Lactate metabolism of contracting dog skeletal muscle in situ. *Am J Physiol* 1966;211:177-83.
66. Gladden LB. Net lactate uptake during progressive steady-level contractions in canine skeletal muscle. *J Appl Physiol* 1991;71:514-20.
67. Gladden LB, Crawford RE, Webster MJ. Effect of lactate concentration and metabolic rate on net lactate uptake by canine skeletal muscle. *Am J Physiol* 1994;266:R1095-R1101.
68. Jorfeldt L. Metabolism of L(+)-lactate in human skeletal muscle during exercise. *Acta Physiol Scand*; 1970;338(suppl.)1-67.
69. Van Hall G, Calbet JAL, Søndergaard H, Saltin B. Skeletal muscle carbohydrate and lactate metabolism after 9 wk of acclimatization to 5,260 m. *Am J Physiol* 2002;283:E1203-E1213.
70. Miller BF, Fattor JA, Jacobs KA, Horning MA, Navazio F, Lindinger MI, Brooks GA. Lactate and glucose interactions during rest and exercise in men: effect of exogenous lactate infusion. *J Physiol*, 2002a;544,963-75.
71. Miller BF, Fattor JA, Jacobs KA, Horning MA, Suh S-H, Navazio F, Brooks GA. Metabolic and cardiorespiratory responses to 'the lactate clamp'. *Am J Physiol* 2002b;283:E889-E898.
72. Mazzeo RS, Brooks GA, Schoeller DA, Budinger TF. Disposal of blood [1-13C]lactate in humans during rest and exercise. *J Appl Physiol* 1986;60:232-241.
73. Bergman BC, Horning MA, Casazza GA, Wolfel EE, Butterfield GE, Brooks GA. Endurance training increases gluconeogenesis during rest and exercise in men. *Am J Physiol* 2000;278:E244-E251.
74. Kelley KM, Hamann JJ, Navarre C, Gladden LB. Lactate metabolism in resting and contracting canine skeletal muscle with elevated lactate concentration. *J Appl Physiol* 2002;93:865-872.
75. Roef MJ, de Meer K, Kalhan SC, Straver H, Berger R, Reijngoud DJ. Gluconeogenesis in humans with hyperlactatemia during low-intensity exercise. *Am J Physiol* 2003;284:E1162-E1171.
76. Smith EW, Skelton MS, Kremer DE, Pascoe DD, Gladden LB. Lactate distribution in the blood during progressive exercise. *Med Sci Sports Exerc* 1997;29:654-660.
77. Smith EW, Skelton MS, Kremer DE, Pascoe DD, Gladden LB. Lactate distribution in the blood during steady-state exercise. *Med Sci Sports Exerc* 1998;30:1424-9.
78. Juel C, Bangsbo J, Graham T, Saltin B. Lactate and potassium fluxes from human skeletal muscle during and after intense, dynamic, knee extensor exercise. *Acta Physiol Scand* 1990;140:147-59.
79. Lindinger MI, McKelvie RS, Heigenhauser GJ. K⁺ and Lac⁻ distribution in humans during and after high-intensity exercise: role in muscle fatigue attenuation? *J Appl Physiol* 1995;78:765-77.
80. Halestrap AP, Denton RM. Specific inhibition of pyruvate transport in rat liver mitochondria and human erythrocytes by ∞ -cyano-4-hydroxycinnamate. *Biochem J* 1974;138:313-6.
81. Poole RC, Halestrap AP. Transport of lactate an other monocarboxylates across mammalian plasma membranes. *Am. J. Physiol. (Cell Physiol)*, 1993; 264: C761-C782.
82. Garcia CK, Goldstein JL, Pathak RK, Anderson RGW, Brown MS. Molecular characterization of a membrane transporter for lactate, pyruvate, and other monocarboxylates: implication for the Cori cycle. *Cell* 1994;76:865-73.
83. Garcia CK, Brown MS, Pathak RK, Goldstein JL. cDNA cloning of MCT2, a second monocarboxylate transporter expressed in different cells than MCT1. *J Biol Chem* 1995;270:1843-49.

84. **Yoon H, Fanelli A, Grollman EF, Philip NJ.** Identification of a unique monocarboxylate transporter (MCT3) in retinal pigment epithelium. *Biochem Biophys Res Commun* 1997;234:90-4.
85. **Price NT, Jackson VN, Halestrap AP.** Cloning and sequencing of four new mammalian monocarboxylate transporter (MCT) homologues confirms the existence of a transporter family with an ancient past. *Biochem J* 1998;329:321-8.
86. **Bonen A.** Lactate transporters (MCT proteins) in Heart and skeletal muscles. *Med Sci Sports Exerc* 2000;32(4):778-89.
87. **Manning Fox JE, Meredith D, Halestrap A.** Characterisation of human monocarboxylate transporter 4 substantiates its role in lactic acid efflux from skeletal muscle. *The Journal of Physiology* 2000; 529;2:285-93.
88. **Baker S, McCullagh K, Bonen A.** Training intensity dependent increases in the lactate transporter MCT1 and lactate uptake in rat heart and skeletal muscle. *Physiologist* 1996;39:A80.
89. **Bonen A, McCullagh KJA, Putman CT, Hultman E, Jones NL, Heigenhauser GJF.** Short-term training increases human muscle MCT1 and femoral venous lactate in relation to muscle lactate. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 1998;274:E102-E107.
90. **Halestrap AP, Meredith D.** The SLC16 gene family-from monocarboxylate transporters (MCTs) to aromatic amino acid transporters and beyond. *Pflugers Arch* 2004;447(5):619-28.
91. **Halestrap AP and Price NT.** The proton-linked monocarboxylate transporter family: structure, function and regulation. *Biochem J* 1999;343: 281-99.
92. **Broer S, Schneider HP, Broer A, Rahman B, Hamprecht B, Deitmer JW.** Characterization of the monocarboxylate transporter 1 expressed in *Xenopus laevis* oocytes by changes in cytosolic pH. *Biochem J* 1998;333:167-74.
93. **Lin RY, Vera JC, Chaganti RS, and Golde DW.** Human monocarboxylate transporter 2 (MCT2) is a high affinity pyruvate transporter. *J Biol Chem* 1998;273:28959-65.
94. **Broer S, Broer A, Schneider HP, Stegen C, Halestrap AP, and Deitmer JW.** Characterization of the high-affinity monocarboxylate transporter MCT2 in *Xenopus laevis* oocytes. *Biochem J* 1999;341: 529-35.
95. **Dimmer KS, Friedrich B, Lang F, Deitmer JW, and Broer S.** The low affinity monocarboxylate transporter MCT4 is adapted to the export of lactate in highly glycolytic cells. *Biochem J* 2000; 350:219-27.
96. **Tonouchi M, Hatta H, Bonen A.** Muscle contraction increases lactate transport while reducing sarcolemmal MCT4, but not MCT1. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2002;282:E1062-E1069.
97. **Enoki T, Yoshida Y, Hatta H, Bonen A.** Exercise training alleviates MCT1 and MCT4 reductions in heart and skeletal muscles of STZ-induced diabetic rats. *J Appl Physiol* 2003;94:2433-8.
98. **Bonen A, Tonouchi M, Miskovic D, Hedde C, Heikkila JJ, and Halestrap AP.** Isoform-specific regulation of the lactate transporters MCT1 and MCT4 by contractile activity. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2000;279:E1131-E1138.
99. **Bickham, DC, Bentley, DJ, Le Rossignol PF, Cameron-Smith D.** The effects of short-term sprint training on MCT expression in moderately endurance-trained runners. *Eur J Appl Physiol* 2006;96(6):636-43.
100. **Baker SK, McCullagh KJA, Bonen A.** Training intensity-dependent and tissue-specific increases in lactate uptake and MCT1 in heart and muscle. *J Appl Physiol* 1998;84:987-94.
101. **Pilegaard H, Domino K, Noland T, Juel C, Hellsten Y, Halestrap AP, Bangsbo J.** Effect of high-intensity exercise training on lactate/H⁺ transport capacity in human skeletal muscle. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 1999b;276: E255-E261.
102. **Nielsen OB, de Paoli F, and Overgaard K.** Protective effects of lactic acid on force production in rat skeletal muscle. *J Physiol* 2001; 536:161-6.
103. **Pedersen TH, Clausen T, Nielsen OB.** Loss of force induced by high extracellular [K⁺] in rat muscle: effect of temperature, lactic acid and β -agonist. *J Physiol* 2003;551:277-86.
104. **Kristensen M, Albertsen J, Rentsch M, Juel C.** Lactate and force production in skeletal muscle. *J Physiol* 2004;562(2):521-6.
105. **Sejersted O.M. and Sjogaard G.** Dynamics and consequences of potassium shifts in skeletal muscle and heart during exercise. *Physiol Rev* 2000;80:1411-1481.
106. **Fitts RH.** Cellular mechanisms of muscle fatigue. *Physiol Rev* 1994;74:49-94.

107. Ruff RL, Simoncini L, Stuhmer W. Slow sodium channel inactivation in mammalian muscle: a possible role in regulating excitability. *Muscle and Nerve* 1988;11:502-10.
108. Ruff RL. Sodium channel regulation of skeletal muscle membrane excitability. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1997;835:64-76.
109. Pedersen TH, Nielsen OB, Lamb GD, Stephenson DG. Intracellular acidosis enhances the excitability of working muscle. *Science* 2004; 305:1144-7.
110. Nielsen JJ, Mohr M, Klarskov C, Kristensen M, Krstrup P, Juel C, Bangsbo J. Effect of high-intensity intermittent training on potassium kinetics and performance in human skeletal muscle. *J Physiol* 2004; 54:857-870.
111. Overgaard K. and Nielsen OB. Activity-induced recovery of excitability in K (+)-depressed rat soleus muscle. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2001;280:R48-R55.
112. Hansen A, Clausen T, Nielsen O. Effects of lactic acid and catecholamines on contractility in fast-twitch muscles exposed to hyperkalemia. *Am J Physiol Cell Physiol* 2005;289:C104-C112.
113. Mader A. A theory of the origin of the "anaerobic threshold". *Intl J. Sports. Med.*, 1986; 7: Supp 1:45-65.
114. Llop F, Arellano R, González C, Hernando E, Martín A., Navarro F. Análisis del lactato después del entrenamiento de nado resistido. *Archivos de Medicina del Deporte* 2002;XIX(92):459-64.
115. González C, Ureña A, Santos JA, Llop F, Navarro F. Análisis del lactato de los jugadores de voleibol líbero y central. *Archivos de Medicina del Deporte* 2002;XIX(91):385-91.
116. Van Schuylenbergh R, Vanden-Eynde B, Hespel P. Correlations between lactate and ventilatory thresholds and the maximal lactate steady state in elite cyclists. *Int J Sports Med* 2004;25(6):403-8.
117. Okudan N, Gokbel H. The ventilatory anaerobic threshold is related to, but is lower than, the critical power, but does not explain exercise tolerance at this workrate. *J Sports Med Phys Fitness* 2006;46(1):15-9.
118. Aguado R, Guío de Prada M.V., Mora R. Influencia del lugar de muestreo (dedo-vena) en los resultados de un test de lactato. *Archivos de Medicina del Deporte* 2003;XX(95):221-7.
119. Mora R, Aguado R. Influencia del calor ambiental en un test incremental de umbral de lactato. *Archivos de Medicina del Deporte* 2002; XIX(89):181-6.