



reduce cerebral needs of glucose; in view of the disturbances that occur in cerebral production of succinyl CoA and guanosine 3 phosphate (GTP), they must be considered as complementary substrate but not as an alternative one. Although they can be metabolized, there are no evidences that brain could produce energy from systemic free fatty acids, even when hypoglicemia is present. Ethanol and glycerol are considered only at experimental level. Brain uptake of aminoacids occur better for long chain aminoacids, specially valine. The aminoacids that are synthesised in the brain (aspartate, gluconate and alanine) show the lower absorption rates. All aminoacids should be oxidized to  $\text{CO}_2$  and  $\text{H}_2\text{O}$ . Even when glucose consum is reduced to 30%, aminoacid accounts for only 10% of the energetic expenditure of the brain. To maintain cerebral glucose and oxygen supply to the brain, blood flow must be at least 800 ml/min. The regulation of supply and consumption of energy substrate by the brain is changed in few situations. Among them, are included the oxidation of lactate immediately before milk diet early in development and utilization of ketone bodies at the beginning of lactation. This review includes a brief discussion about the relevance of glucose as the main energy substrate for cerebral tissue in different ages and ischemia or hypoxia.

**KEY WORDS:** brain, energy substrate, metabolism.

---

Praticamente todas as substâncias necessárias ao metabolismo energético cerebral, com exceção do oxigênio, são derivadas direta ou indiretamente da dieta<sup>12,30</sup>, sendo que a oferta desses substratos à célula cerebral depende da sua concentração sanguínea, do fluxo sanguíneo cerebral e da seletividade da barreira hêmato-encefálica (BHE). É de consenso, através de demonstrações tanto no homem como no cão, que reduções na concentração do oxigênio inspirado não alteram o fluxo vascular cerebral antes da pressão arterial média ( $\text{pO}_2$ ) cair abaixo de 50 mm/Hg<sup>20</sup>. Estudos com tomografia em campo de emissão de positrons (PET) evidenciaram existir relação estequiométrica entre a oxidação da glicose e o fluxo vascular cerebral<sup>21</sup>. Apesar de haver função de síntese de hormônios e neurotransmissores, é estimado que a maior parte do consumo energético encefálico ocorre em função do transporte iônico<sup>35</sup>, necessário à manutenção e/ou restauração do potencial de membrana, durante os processos de excitação e inibição sinápticos. Usualmente, existe tendência a relacionar hiper e hipometabolismo com excitação e inibição neuronais<sup>7</sup>, pressupondo maior e menor gasto energético, respectivamente. Neste sentido, foi demonstrado que crises epiléticas se acompanham de aumento da atividade córtico-encefálica<sup>18</sup>. No entanto, normalmente, mudanças de vigília para sono profundo, ou mesmo o esforço mental, não alteram significativamente o metabolismo e fluxo vascular cerebrais<sup>21</sup>. Estes dados sugerem que distúrbios regionais, que não alteram o metabolismo cerebral como um todo, são compensados pela atividade restante<sup>35</sup>, mantendo o conceito de estequiometria. Já os estudos com a 2-deoxiglicose demonstraram, claramente, que tanto os eventos sinápticos excitatórios como os inibitórios requerem energia<sup>1</sup>. Assim, o hipermetabolismo focal, observado em PET scanners ictais de pacientes epiléticos, representaria atividades excitatórias e inibitórias aumentadas<sup>7</sup>. Por outro lado, os estudos com a 18 F- fluorodeoxiglicose, interictais, em situação basal de repouso (steady-state), revelam hipometabolismo, focal e generalizado<sup>8</sup>.

Este estudo pretende rever os processos controladores de substratos energéticos encefálicos que possam influenciar suas situações de hipo e hipermetabolismo.

### **FORNECIMENTO DE SUBSTRATOS ENERGÉTICOS AO ENCÉFALO**

Diferentemente dos demais órgãos, a perfusão do tecido encefálico, com sangue rico em nutrientes, não significa suprimento adequado, pois a BHE facilita ou retarda seletivamente a passagem de nutrientes da circulação sistêmica para o encéfalo. Dentre os vários processos que norteiam a passagem de substâncias pela BHE, a difusão simples é a mais importante, sua efetividade variando com o grau de lipossolubilidade do soluto e com a habilidade deste em se dissolver na membrana endotelial<sup>36</sup>. A maioria dos compostos hidrofílicos, os quais incluem os principais substratos energéticos, atravessam a BHE mediante carreadores saturáveis, na maioria das vezes estereoespecíficos, seguindo a cinética de Michaelis-Menten. Portanto, a velocidade de transporte depende, não só do tipo e concentração da substância transportada mas, também das constantes  $K_m$  e  $V_{max}$  do carreador<sup>30</sup> (Fig 1).

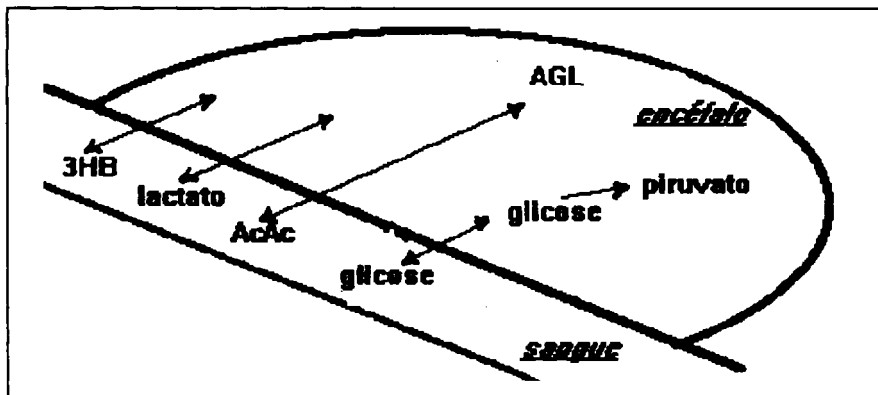


Fig 1. Diagrama simplificado mostrando os principais substratos encefálicos e relação com a barreira hêmato-encefálica. AGL, ácidos graxos livres; AcAc, acetoacetato; (→) direção de fluxo do substrato em relação a barreira hêmato-encefálica.

**GLICOSE.** O consumo cerebral de glicose é calculado em 150 g/dia, correspondendo a cerca de 2/3 da produção hepática<sup>9</sup>. A metabolização cerebral deste substrato é essencialmente aeróbica, na base de 31 mM de glicose por 156 mM de O<sub>2</sub>, com liberação de 156 mM de CO<sub>2</sub> por mg de tecido por minuto, resultando em quociente respiratório próximo da unidade. Para este consumo de glicose foi verificado que apenas 26 mM/100g/min são oxidados, sendo que o destino do restante permanece indefinido, especulando-se que seja utilizado na formação de compostos intermediários como o lactato e piruvato, ou na síntese de outras substâncias, como os neurotransmissores<sup>1,11</sup>.

Apesar dos estoques cerebrais de glicose e precursores serem mínimos e aparentemente insuficientes para o atendimento da demanda energética, existem evidências de que o glicogênio encefálico é rapidamente mobilizado para atender a demanda metabólica da glia, em situações agudas em que ocorrem súbitas elevações na demanda metabólica ou em situações de isquemia ou hipóxia<sup>11</sup>. Assim, pode-se identificar duas fases de resposta metabólica, uma fase glicolítica, precoce e rápida de "clearance" do potássio e uma fase mais lenta, associada ao "pool" de ATP oxidativo<sup>38</sup>. Esta fase, de manutenção das condições basais necessita de suprimento contínuo de sangue, sendo que a glicose ofertada às células cerebrais excede, normalmente, a demanda. A passagem de glicose pela BHE ocorre mediante carreadores, designados como Gluts (glucose transporters), que são proteínas cuja saturação ocorre somente com elevados níveis de glicemia. Os mecanismos que regulam a estreita relação entre BHE e metabolismo da glicose cerebral não estão perfeitamente elucidados<sup>13</sup>. Têm sido apontados fatores como o aumento do leito capilar em resposta às elevações da atividade metabólica cerebral<sup>1</sup>, bem como translocação de proteínas transportadoras do endotélio subcelular, de organelas para sítios ativos da membrana celular<sup>17</sup>.

A captação de glicose pela célula cerebral ocorre por processo independente da insulina, sendo imediatamente fosforilada no carbono 6, formando a glicose-6-fosfato (G-6-P). Estudos *in vitro* mostraram que a hexoquinase cerebral apresenta Km baixo, próximo aos valores da Vmax, que é equivalente a 15-30 vezes o influxo cerebral de glicose (0,7 mM/g/min)<sup>36</sup>. Portanto, é bastante improvável que a fosforilação seja fator limitante da glicólise cerebral. Uma vez fosforilada, a glicose é metabolizada preferencialmente (cerca de 90%) a piruvato e, deste, a CO<sub>2</sub> e H<sub>2</sub>O. Há evidências de que a formação de glicogênio pela célula nervosa seja negligível e que apenas 1% da glicose seria metabolizada no shunt das pentoses. A fosfofrutoquinase é considerada a principal enzima reguladora da glicólise cerebral. Em tecidos musculares, hepático e renal, esta enzima é ativada pelo AMP, Pi e frutose 1,2 bifosfato e inibida pelos níveis de ATP e citrato. A metabolização anaeróbica da glicose a lactato produz, no máximo, 47-52 Cal/mol, enquanto sua metabolização oxidativa, a CO<sub>2</sub> e H<sub>2</sub>O, produz aproximadamente 690 Cal/mol (equivalente a 38 ATP). A eficiência do processo glicolítico, na geração de energia, é cerca de 40%.

Dentre os demais carboidratos simples, a manose parece ser a única a ser utilizada direta e rapidamente pelo cérebro, em substituição à glicose, sem perdas na função celular. Entretanto, os níveis desta substância na circulação são ínfimos em condições fisiológicas. Situação semelhante ocorre com substâncias formadas no

metabolismo intermediário como: frutose 1,6 bifosfato, piruvato, lactato acetato, acetoacetato e beta-hidroxiubirato, os quais apresentam efetividade dependendo dos seus níveis sanguíneos<sup>1</sup>.

**LACTATO.** Os ácidos monocarboxílicos (ácido láctico, pirúvico, acético, propiônico e butírico) usufruem de um mesmo sistema de transporte através da BHE, mediado por carreador. Isto implica em inibição competitiva entre estas substâncias<sup>38</sup>. No caso do lactato, o sistema transportador é estereoespecífico para o isômero L e é saturado com níveis 3 a 4 vezes superiores aos valores normais. Entretanto, existem descrições de outro sistema de difusão simples, não saturável, que seria acionado quando da inibição por saturação do sistema anterior<sup>3</sup>.

A utilização de lactato pelos neurônios cresce com a queda da glicemia, sua captação não parecendo ser limitante ao nível da desidrogenase láctica. Quando oxidado completamente pelo cérebro, o lactato pode contribuir com até 21% do total de O<sub>2</sub> consumido pelo encefalo. Estudos experimentais em cães mostraram que esta taxa pode se elevar até 50% quando o lactato arterial atinge 3 mM<sup>15</sup>. Assim, o lactato pode se constituir em combustível energético substituído da glicose, com grande importância nos estados hipoglicêmicos<sup>2</sup> (i.e. recém natos) e, talvez, também nos hiper/normoglicêmicos, como no exercício físico intenso<sup>19</sup>. Entretanto, em condições de isquemia ou hipóxia e nas atividades inflamatórias agudas e graves (i.e. meningites bacterianas e tuberculosas), o encefalo passa de consumidor a produtor de lactato<sup>22</sup> (Fig 2).

**ÁCIDOS GRAXOS.** Com o aumento da sua cadeia carbônica os ácidos graxos tornam-se mais lipofílicos e, conseqüentemente, de maior mobilidade na BHE<sup>30</sup>. Os ácidos graxos livres elevam-se no sangue tanto em situações fisiológicas (neonato, exercício físico), como nas patológicas tais como no jejum crônico, hipóxia, hipoglicemia, eletrochoque e convulsões induzidas por drogas<sup>38</sup>.

A oxidação dos ácidos graxos de cadeia longa é acelerada pelo acréscimo de carnitina<sup>16</sup>, tripeptídeo de origem renal, necessário para o transporte de ácido graxo através da membrana mitocondrial. Entretanto, sabe-se que a captação cerebral de carnitina é fortemente inibida pelo GABA<sup>16</sup>. Portanto apesar de ter como fazê-lo, não há demonstrações consistentes de que os ácidos graxos livres (AGL) contribuam efetivamente no metabolismo energético cerebral. Apesar de alguns autores considerarem que tal situação persista mesmo em situações de menor consumo de glicose<sup>25</sup>, existem estudos que demonstram que, a partir do momento em que o estado energético encefálico entra em falência, ocorre aumento significativo dos níveis de AGL, com queda nos níveis de fosfolipídeos deacetilados pela ação de fosfolipases<sup>36</sup>, acúmulo de ácido esteárico e ácido aracdônico e concomitante elevação do triacilglicerolacnoídato, como conseqüência da reacetilação do ácido aracdônico<sup>36</sup>. A degradação e ressíntese de fosfolipídeos de membrana celular, pode desempenhar papel importante na

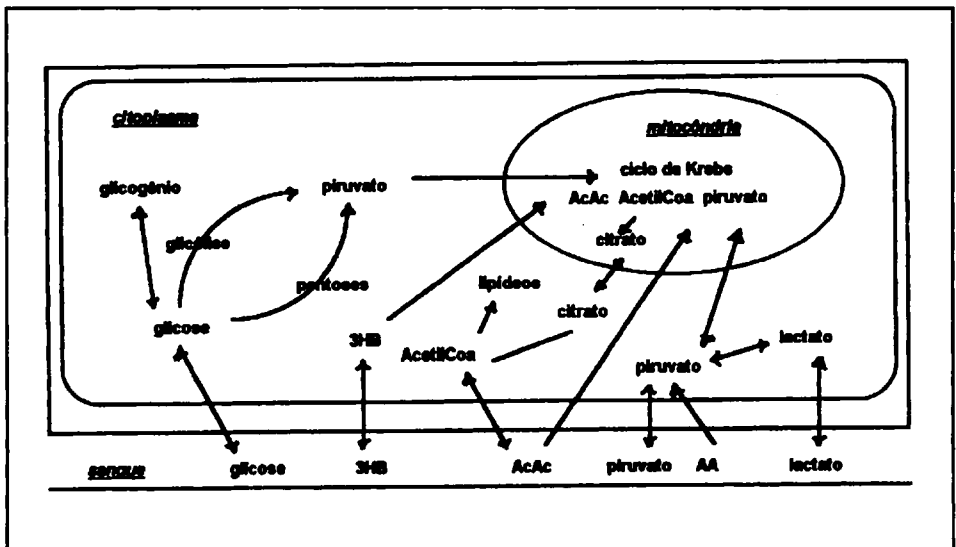


Fig 2. Representação gráfica das principais interconversões metabólicas dos macronutrientes encefálicos. 3HB, 3 hidroxiubirato; AcAc, acetoacetato; AA, aminoácido.

modulação dos níveis do ácido aracdônico livre<sup>34</sup>. No entanto este sistema de oxidação e redução ocorre às expensas de AGL, produtos da disrupção de membranas celulares, com modificações na função de receptores de membrana e na transmissão sináptica<sup>34</sup>. O estudo de Yoshida e col.<sup>38</sup>, demonstrou que o acúmulo de AGL ocorre como consequência da ausência de fosforilação oxidativa, ativando enzimas deacetilizadoras, que perpetuam o processo, e da acidose decorrente do acúmulo de ácido láctico, acrescido da formação de radicais livres, produtos da metabolização do ácido aracdônico, como de processos de peroxidação, que ocorrem na reoxigenação<sup>37</sup>.

**CORPOS CETÔNICOS.** As informações existentes sugerem que o transporte dos corpos cetônicos (ácidos acetoacético e beta-hidroxibutírico), através da BHE, seja feito por carreadores estereoespecíficos e saturáveis. Competem para o mesmo sistema transportador dos corpos cetônicos, os ácidos láctico, pirúvico, propiónico e butírico<sup>14</sup>. Transposta a BHE, o cérebro tem condições enzimáticas para metabolizar os corpos cetônicos. Basicamente, para que haja formação da AcCoa a partir do acetoacetato, há necessidade das enzimas 3-cetoácido Coa transferase e acetoacetyl Coa tiolase. A utilização do D-beta-hidroxibutirato requer a enzima D-beta-hidroxibutirato desidrogenase, na formação do acetoacetato<sup>37</sup>.

Embora estudos demonstrem a importância dos corpos cetônicos como substrato energético cerebral, alternativo à glicose, é importante salientar que, nestas condições, o consumo cerebral de glicose pode se encontrar reduzido, mas nunca ausente. Não há de evidências de que os corpos cetônicos possam substituir totalmente a glicose; pelo contrário, existem dados mostrando deterioração rápida das funções cerebrais quando da substituição da glicose por D-beta-hidroxibutirato na perfusão de cérebro isolado de rato<sup>14</sup>. A impossibilidade dos corpos cetônicos, em substituir a glicose no metabolismo energético cerebral, pode ser justificada pela diferenciação das vias metabólicas. O D-beta-hidroxibutirato precisa ser convertido inicialmente a acetoacetato, o qual é metabolizado mediante o deslocamento do radical succinil da SucCoA para oxigenar a AcetoAcCoA. Parece haver uma exceção a esta assertiva, nos lactentes, em que o acetoacetato mostra ser um precursor preferencial na síntese de ácidos graxos e colesterol, presumivelmente porque pode ser utilizado diretamente no citosol neste processo. Em condições normais, a glicose supriria somente 23% dos carbonos de colesterol recém sintetizado. Este nível de contribuição não se altera quando existe suplementação adicional na dieta láctea, de carboidratos<sup>5</sup>.

Em condições normais, a hidrólise da SucCoA está acoplada à produção de GTP (guanosina trifosfato), substância participante direta de funções cerebrais importantes, como síntese proteica e neoglicogênese ou, indiretamente, como precursora da cGMP (guanosina monofosfato cíclica), fundamental na mediação sináptica colinérgica. Existem experimentos mostrando maior utilização de acetoacetato por mg de tecido cerebral, quando incubados em presença de glicose. Isto se deve, provavelmente, a maior oferta de SucCoA, pois sabe-se que as duas moléculas de AcCoA, originárias da molécula de glicose, formam duas moléculas de SucCoA no ciclo de Krebs. A oxidação do acetoacetato, via ciclo de Krebs, também origina duas moléculas de SucCoA sendo, entretanto, uma delas consumida no processo de formação de AcCoA. Assim, a oxidação dos corpos cetônicos produz metade da SucCoA gerada pela oxidação da glicose. É possível, portanto, que o uso exclusivo dos corpos cetônicos resulte em depleção do conteúdo cerebral de SucCoA e, conseqüentemente, de GTP, com sérias repercussões anatômicas e funcionais<sup>33</sup>. Em função disto, os corpos cetônicos devem ser considerados apenas como substratos cerebrais suplementares, não alternativos à glicose<sup>14</sup> (Fig 2).

O mecanismo pelo qual a oxidação dos corpos cetônicos inibe a utilização de glicose cerebral ainda permanece obscuro. Presume-se que seja de modo semelhante ao que ocorre no músculo, ou seja, via elevação da AcCoA e citrato, e conseqüente inibição da piruvato desidrogenase e fosfofrutoquinase, respectivamente<sup>23</sup>.

**ETANOL E GLICEROL.** Acredita-se que as enzimas participantes do metabolismo do etanol e do glicerol existam no cérebro, mas em quantidades insuficientes, embora as alterações etrencefalográficas decorrentes do estado de hipoglicemia (induzida por insulina), possam ser revertidas pela administração de glicerol. Entretanto, para tal, a dose de glicerol administrada foi dez vezes maior que a taxa sérica normal, possível apenas com administração intracarotídea<sup>30</sup>. De modo análogo, foram necessários 25 mM de glicerol para produzir o CO<sub>2</sub> equivalente à metabolização de 2 mM de glicose. Portanto, embora o cérebro tenha condições de metabolizar o glicerol com finalidades energéticas, sua utilização ocorre de modo lento e inefetivo, devendo ser considerada apenas em condições de experimentação.

**AMINOÁCIDOS.** O cérebro tem condições de oxidar os aminoácidos a CO<sub>2</sub> e H<sub>2</sub>O, desde que oferecidos às suas células. Entretanto, a captação cerebral de aminoácidos é limitada, tanto pela baixa concentração deles no sangue arterial, como pela seletividade da BHE. Existem sistemas específicos para transporte dos aminoácidos

neutros, ácidos e básicos, sendo a afinidade dos aminoácidos para estes sistemas de transporte baseada, aparentemente, na carga molecular de sua cadeia lateral. Assim, o carreador ácido requer a presença de uma carga negativa, o carreador básico de uma carga positiva e o carreador neutro, de uma carga na cadeia lateral do aminoácido<sup>24</sup>.

Outro aspecto importante é que os aminoácidos circulam no plasma em concentrações próximas ao Km do sistema transportador na BHE, de modo que a competição entre eles para os sítios de transporte é que regula a entrada deles na circulação encefálica<sup>26</sup>. Como exemplo, tem-se o triptofano, cujo transporte na BHE depende da menor disponibilidade dos demais aminoácidos neutros, cujos representantes quantitativamente mais importantes são os aminoácidos de cadeia ramificada<sup>12</sup>. Os aminoácidos essenciais ao cérebro (Phe, Tyr, Leu, Val, Met e Tre) são transportados de modo mais efetivo que os sintetizados pelo órgão (Asp, Glu e Ala). Todos esses aminoácidos podem ser oxidados a CO<sub>2</sub> e H<sub>2</sub>O<sup>10</sup>. A velocidade de oxidação dos aminoácidos de cadeia ramificada (Leu, Ileu e Val), por mg de tecido cerebral, foi comparável à verificada no rim e diafragma. No caso da leucina, a oxidação abrange 90% da quantidade captada, sendo os 10% restantes utilizados na síntese peptídica.

Medidas arteriovenosas no cérebro de humanos, no período pós-prandial, mostraram captação de 15 dos 16 aminoácidos testados, à exceção da taurina. A captação dos aminoácidos de cadeia ramificada foi maior que a dos demais e, dentre esses, a de valina foi a mais elevada. Entretanto, a somatória dos aminoácidos captados atingiu apenas 125 mM/l, o que, comparado aos 560 Mm/L da glicose, oferece uma estimativa da pequena contribuição energética, principalmente ao se considerar que nem todos os aminoácidos são oxidados. Foi demonstrado que, mesmo nos pacientes em jejum crônico, com redução de 50% no consumo de glicose cerebral, a contribuição energética dos compostos alfa-aminônicos não ultrapassou 10%<sup>25</sup>. Assim, embora o cérebro tenha capacidade plena para oxidação dos aminoácidos, a contribuição deles para o metabolismo energético cerebral é relativamente pequena (Fig 2).

**INFLUÊNCIA DA IDADE.** O cérebro que contribui com cerca da metade do gasto energético total da criança, reduz sua participação em relação ao peso corporal durante o crescimento e desenvolvimento, de modo que no adulto responde por somente 20% do gasto energético global<sup>6</sup>. A velocidade do fluxo sanguíneo, nas diferentes estruturas cerebrais, atinge níveis máximos em tempos diferentes, dependendo da velocidade de maturação da área irrigada. Na substância branca, os picos coincidem, grosseiramente, com os períodos de mielinização rápida. Após alcançar estes picos, o fluxo sanguíneo e, provavelmente, a velocidade metabólica cerebral, declinam até os níveis característicos da idade adulta<sup>30</sup>. Na ausência de doença, o fluxo sanguíneo e o consumo de O<sub>2</sub> permanecem inalterados, da maturidade à velhice<sup>33</sup>.

Ao se avaliar os efeitos da idade sobre o metabolismo cerebral, é fundamental considerar os experimentos mostrando que o sistema mitocondrial, produtor de energia para o cérebro de ratos, intactos e bem irrigados, não sofre efeitos do envelhecimento per se. No entanto, súbitas elevações na demanda energética cerebral, em pacientes jovens, levam a aumento na utilização de O<sub>2</sub> e concomitante elevação da atividade metabólica oxidação-dependente. No paciente idoso, ao contrário, haverá limitação na utilização de maior oferta de O<sub>2</sub>, o que pode-se inferir pela resposta vascular semelhante, com menor utilização de O<sub>2</sub><sup>32</sup>. Outros estudos complementam estas afirmações, demonstrando a estequiometria entre fluxo vascular cerebral, fração de extração de O<sub>2</sub> e fração de O<sub>2</sub> utilizado em dado momento, indicando assim que o suprimento de O<sub>2</sub> é ajustado regionalmente, de acordo com a demanda metabólica<sup>21</sup>.

Os principais mecanismos de adaptação energética cerebral parecem ocorrer no período peri-natal. No final da gravidez, o cérebro do feto nutre-se de glicose de origem materna. Nesta fase, a utilização de glicose ocorre de modo inadequado, em função da pequena oxigenação do sangue no feto, acarretando grande produção de lactato<sup>3</sup>. Como consequência deste quadro metabólico, o recém nascido apresenta, nas primeiras horas, hipoglicemia instalada temporariamente, em função da glicogenólise ineficiente e da imaturidade das enzimas participantes da neoglicogênese<sup>4</sup>. Nesta fase, o substrato energético disponível em maior quantidade é o lactato<sup>15</sup>, havendo evidências experimentais de que a sua oxidação, com produção de energia, constitua mecanismo importante na homeostase energética cerebral durante as duas primeiras horas de vida<sup>2</sup>.

Quando disponíveis, os corpos cetônicos constituem combustível acessível, suprimindo equivalentes acetil, diretamente da lipogênese citoplasmática<sup>5,29</sup>. Se considerarmos que o cérebro é capaz de produzir, em quaisquer circunstâncias, seus principais lípides, como o colesterol e ácidos graxos, como o palmitato, devemos considerar os substratos fornecedores de unidades de carbono, como unidades independentes básicas, pois o mesmo substrato, provavelmente, supre a energia necessária para que os referidos eventos, se completem<sup>29</sup>. Consequentemente, o

cérebro em desenvolvimento tem de mostrar enorme flexibilidade no aproveitamento destes substratos, para atingir tanto as necessidades de energia, como de substratos precursores, essenciais na miríade de processos biossintéticos que acontecem no período de maturação. Finalmente, cabe ressaltar que a glicose desempenha papel essencial como substrato completo, nas várias etapas do processo.

## REFERÊNCIAS

1. Ackermann RF, Finch DM, Babb TL, Engel J Jr. Hippocampal recurrent inhibition: decreased pyramidal cell firing with increased metabolism in the pyramidal cell layer demonstrated by the 2-deoxyglucose autoradiographic technique. *Soc Neurosci Abstr* 1981, 7:457.
2. Arizmendi C, and Medina JM. Lactate as an oxidizable substrate for rat brain in vitro during the perinatal period. *Biol Neonate* 1983, 44:36-41.
3. Cremer JE, Cunningham VJ, and Seville MP. Relationships between extraction and metabolism of glucose, blood flow, and tissue blood volume regions of rat brain. *J Cer Blood Flow Metab* 1983, 3:291-302.
4. Cuezva JM., Moreno FS., Medina JM., Mayor F. Prematurity in the rat: fuels and gluconeogenic enzymes. *Biol Neonate* 1980, 37: 88-95.
5. Edmond J. Energy metabolism in developing brain cells. *Can J Physiol Pharmacol* 1992, 70:S118-S129.
6. Elia M. Organ and tissue contribution to metabolic rate. In Kinney JM, Tucker HE (eds). *Energy metabolism: tissue determinants and cellular corollaries*, Part I, New York, Raven Press, 1992, p.61-80.
7. Engel J Jr. Kuhl DE, Phelps ME, Rausch R, Nuwer M. Local cerebral metabolism during partial seizures. *Neurology* 1983,33:400-413.
8. Engel J Jr, Kuhl DE, Phelps ME and Mazziotta JC. Interictal cerebral glucose metabolism in partial epilepsy and its relation to EEG changes. *Ann Neurol* 1982, 12: 507-517..
9. Felig P, Marliss EB, Cahill GF Jr. Metabolic response to human growth hormone during prolonged starvation. *J Clin Invest* 1971, 50:411-420.
10. Gardiner RM. The effect of feeding on cerebral blood flow and oxygen consumption in the new-born calf [Proceedings]. *J Physiol (London)* 1979,296:54.
11. Gibson GE, Jope R, Blass J. Decreased synthesis of acetylcholine accompanying impaired oxidation of pyruvic acid in rat brain minces. *Biochem J*, 1975, 148:17-23.
12. Growdon JH, Wurtman FJ. Neurotransmitter synthesis: control by availability of dietary precursors. In Carenza L et als (eds) *Clinical psychoneuroendocrinology in reproduction*. London: Academic Press, 1979, p 127-138
13. Harik SI. Changes in the glucose transporter of brain capillaries. *Can J Physiol Pharmacol* 1992, 70: S113-S117.
14. Hawkins RA, Bibuyck JF. Ketone bodies are selectively used by individual brain regions. *Science* 1979, 205:325-327.
15. Hellmann J, Vannuci RC, Nardis EE. Blood-brain permeability to lactic acid in the new-born dog: lactate as a cerebral metabolic fuel. *Ped Res* 1982, 16:40-44.
16. Huth PJ, Schmidt M.J, Hall PV, Fariello RG, Shug AL. The uptake of carnitine by slices of rat cerebral cortex. *J Neurochem* 1981, 36:715-723.
17. Kasanicki MA, Pilch PF. Regulation of glucose transporter function. *Diabetes Care* 1990, 13:219-227.
18. Kato M, Malamut BL, Caveness WF et al. Local cerebral glucose utilization in newborn and pubescent monkeys during focal motor seizures. *Ann Neurol* 1980, 7:204-212.
19. Larrabee MG. Lactate uptake and release in the presence of glucose by sympathetic ganglia of chicken embryos and by neuronal cultures prepared from these ganglia *J Neurochem* 1983, 40:1237-1250.
20. Lassen NA. Cerebral blood flow and oxygen consumption in man. *Physiol Rev* 1959, 39:183-238.
21. Lebrun-Grandié P, Baron JL, Soussaline F et al. Coupling between regional blood flow and oxygen utilization in the normal human brain. *Arch Neurol* 1983, 40:230-236.
22. Ljunggren B, Ratcheson RA., Siesjö BK. Cerebral metabolic state following complete compression ischemia. *Brain Res* 1979, 73:291-307.
23. Newsholme EA, Leech AR(eds). *Biochemistry for the medical sciences*. London: John Wiley & Sons, 1983, p336-356.
24. Oldendorf WH, Crane PD, Vraun LP, Wade LA, Diamond JM. Blood-brain barrier transport of basic amino acids is selectively inhibited at low pH. *J. Neurochem* 1983, 40:797-800.
25. Owen ED, Reichard GA Jr. Human forearm metabolism during progressive starvation. *J Clin Invest* 1971, 50:1536-1543.
26. Pardridge WM, Oldendorf WH. Transport of metabolic substrates through the blood- brain barrier. *J. Neurochem* 1977, 28:3-12.

