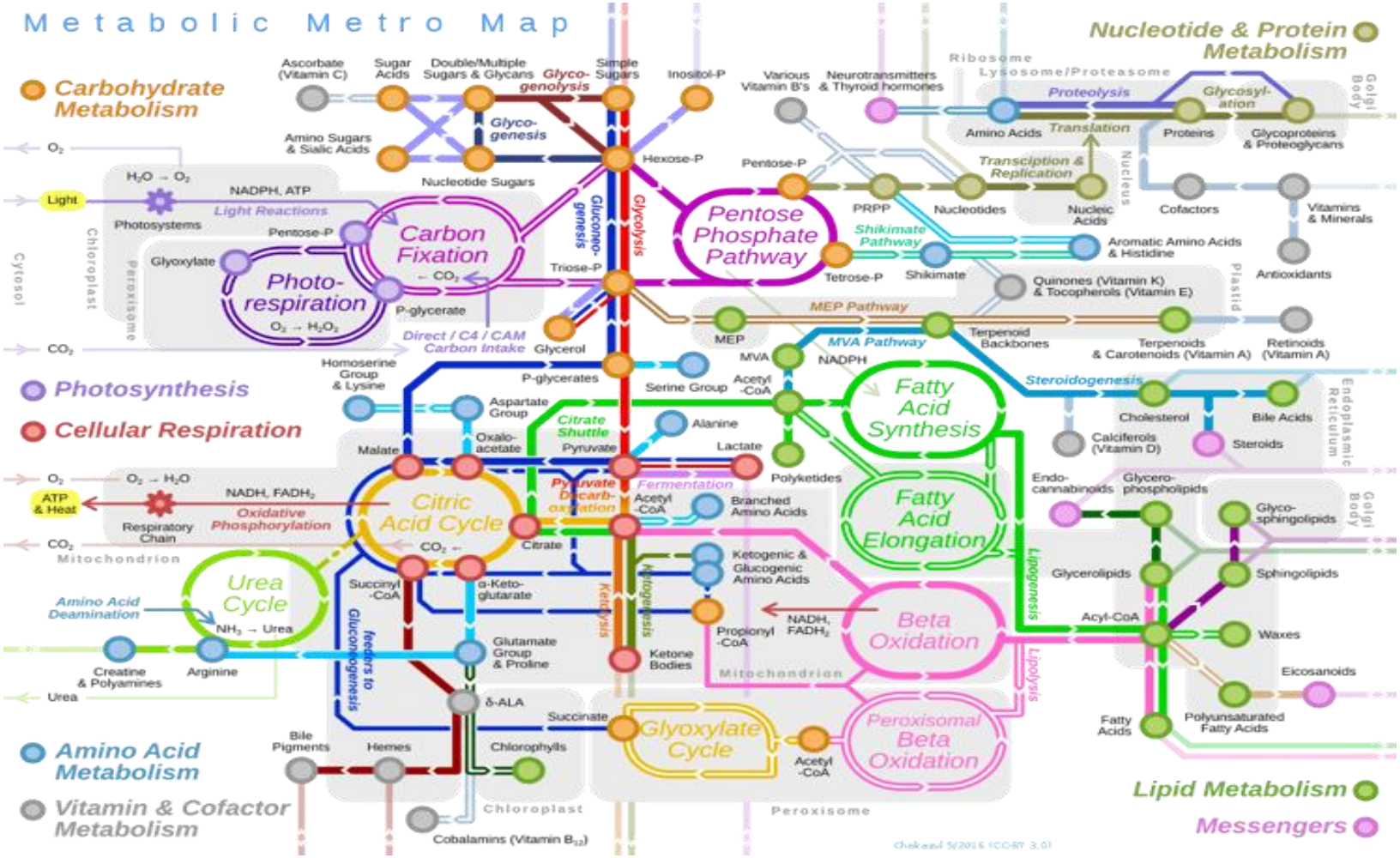
Regulação do Metabolismo



A concentração de glicose sanguínea deve ser mantida dentro de uma faixa muito estreita

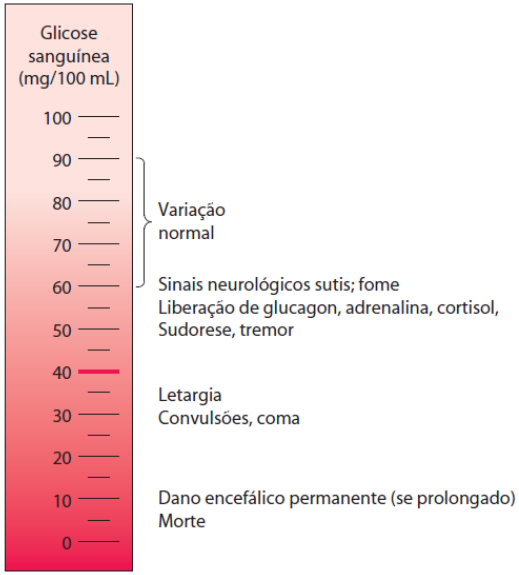
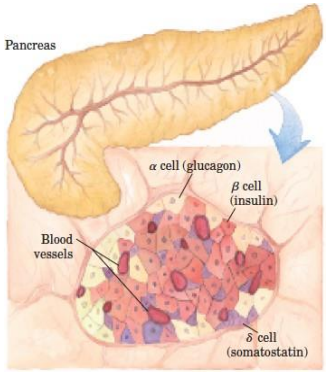
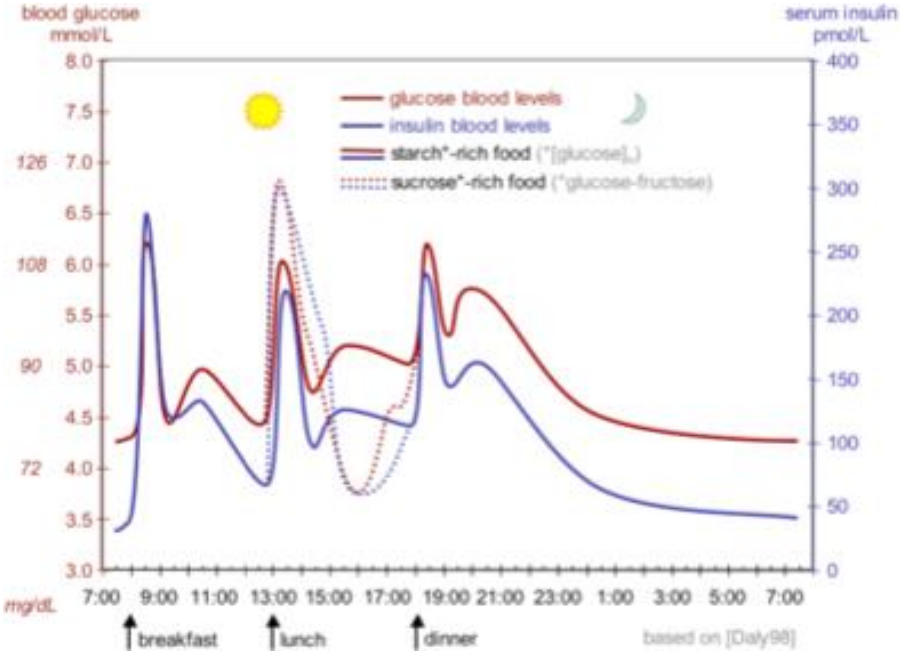


FIGURA 23-24 Efeitos fisiológicos do baixo nível de glicose sanguínea em humanos. Os níveis de glicose sanguínea de 40 mg/100 mL ou abaixo constituem hipoglicemia grave.





REGULAÇÃO DO METABOLISMO

Homeostase energética

SITUAÇÃO FISIOLÓGICA
estado nutricional X demandas energéticas

Vias catabólicas e anabólicas
de substratos energéticos

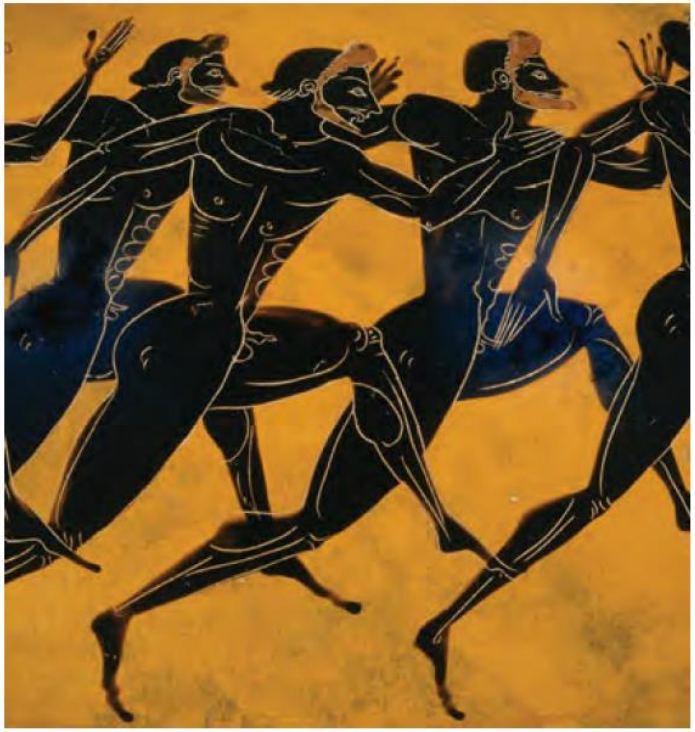
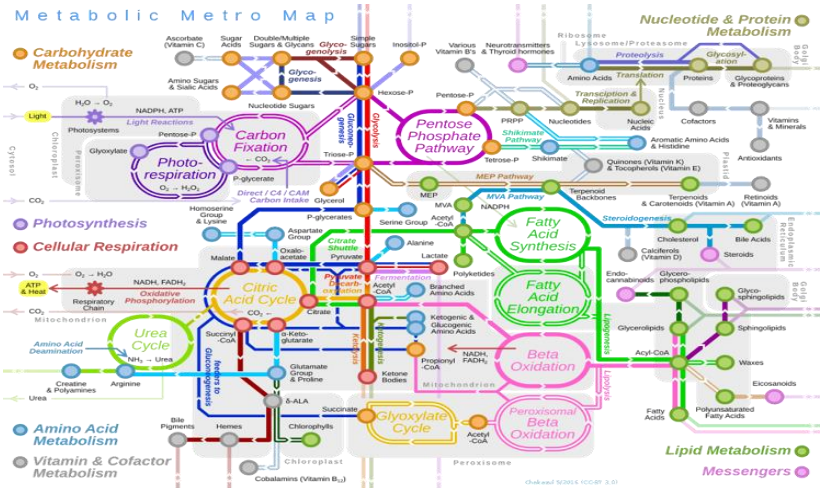


TABELA 23-2 Vias do metabolismo de carboidratos, aminoácidos e gorduras ilustradas nos capítulos anteriores

Via	Figura de referência
Ciclo do ácido cítrico: acetil-CoA ⟶ $2CO_2$	16-7
Fosforilação oxidativa: síntese de ATP	19-19
Catabolismo de carboidratos	
Glicogenólise: glicogênio ⟶ glicose-1-fosfato ⟶ glicose sanguínea	15-27; 15-28
Entrada de hexoses na glicólise: frutose, manose, galactose ⟶ glicose-6-fosfato	14-11
Glicólise: glicose → piruvato	14-2
Reação da piruvato-desidrogenase: piruvato → acetil-CoA	16-2
Fermentação láctica: glicose ⟶ lactato + 2ATP	14-4
Via das pentoses-fosfato: glicose-6-fosfato ⟶ pentoses-fosfato + NADPH	14-22
Anabolismo de carboidratos	
Gliconeogênese: intermediários do ciclo do ácido cítrico ⟶ glicose	14-17
Ciclo da glicose-alanina: glicose ⟶ piruvato ⟶ alanina ⟶ glicose	18-9
Síntese de glicogênio: glicose-6-fosfato ⟶ glicose-1-fosfato ⟶ glicogênio	15-32
Metabolismo de aminoácidos e nucleotídeos	
Degradação de aminoácidos: aminoácidos ⟶ acetil-CoA, intermediários do ciclo do ácido cítrico	18-15
Síntese de aminoácidos	22-11
Ciclo da ureia: NH_3 ⟶ ureia	18-10
Ciclo da glicose-alanina: alanina → glicose	18-9
Síntese de nucleotídeos: aminoácidos ⟶ purinas, pirimidinas	22-35; 22-38
Síntese de hormônios e neurotransmissores	22-31
Catabolismo de gorduras	
β-Oxidação de ácidos graxos: ácido graxo ⟶ acetil-CoA	17-8
Oxidação de corpos cetônicos: β-hidroxibutirato ⟶ acetil-CoA ⟶ CO_2 via ciclo do ácido cítrico	17-20
Anabolismo de gorduras	
Síntese de ácidos graxos: acetil-CoA ⟶ ácidos graxos	21-6
Síntese de triacilglicerol: acetil-CoA ⟶ ácidos graxos ⟶ triacilglicerol	21-18; 21-19
Formação de corpos cetônicos: acetil-CoA ⟶ acetoacetato, β-hidroxibutirato	17-19
Síntese de colesterol e ésteres de colesteril: acetil-CoA ⟶ colesterol ⟶ ésteres de colesteril	21-33 a 21-37
Síntese de fosfolipídeos: ácidos graxos ⟶ fosfolipídeos	21-17; 21-23 a 21-28

Estratégias de Regulação do Metabolismo



- Alteração da concentração de enzimas: *síntese e degradação*
- Alteração da atividade da enzima*: regulação alostérica ou por modificação covalente*
- Intervenção hormonal

A integração metabólica ocorre, portanto, em dois níveis: o celular, que compreende os mecanismos reguladores intracelulares, e o nível do organismo como um todo, coordenado por ação hormonal.

REGULAÇÃO ALOSTÉRICA

- Mesma enzima tem efetuadores **+** e **–** podem estar em concentrações diferentes

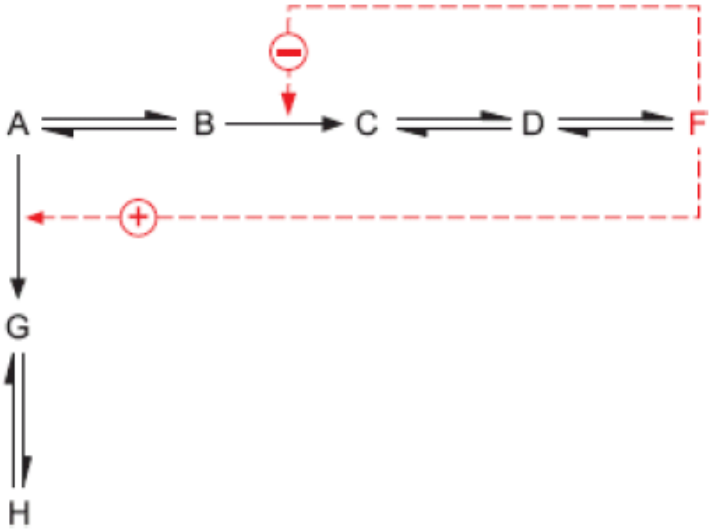
- Inibição por feedback: produto da via é inibidor alostérico

- enzima reguladora em uma etapa inicial: estratégia

- Produto interfere em outro via: efetuador alostérico positivo que utiliza o mesmo substrato inicial

Tabela 19.1 Enzimas alostéricas e seus efetuadores.

	Efetuadores alostéricos	
Enzima	**Negativos**	**Positivos**
Fosfofrutoquinase 1	ATP, Citrato	AMP, Frutose 2,6-bisfosfato
Frutose 1,6-bisfosfatase	Frutose 2,6-bisfosfato	
6-Fosfofruto-2-quinase	Fosfoenolpiruvato	
Frutose 2,6-bisfosfatase	Frutose 6-fosfato	Fosfoenolpiruvato
Piruvato quinase	Alanina	Frutose 1,6-bisfosfato
Piruvato carboxilase		Acetil-CoA
Piruvato desidrogenase	Acetil-CoA, NADH	Piruvato
Isocitrato desidrogenase	NADH	ADP
α-Cetoglutarato desidrogenase	Succinil-CoA, NADH, ATP	
Carnitina acil transferase I	Malonil-CoA	
Citrato liase	Acil-CoA	
Acetil-CoA carboxilase	Acil-CoA	Citrato



REGULAÇÃO POR MODIFICAÇÃO COVALENTE

$$\text{Proteína} - \text{OH} + \text{ATP} \xrightarrow{\textit{Quinases}} \text{Proteína} - \text{O} - \textcircled{P} + \text{ADP} + \text{H}^+$$

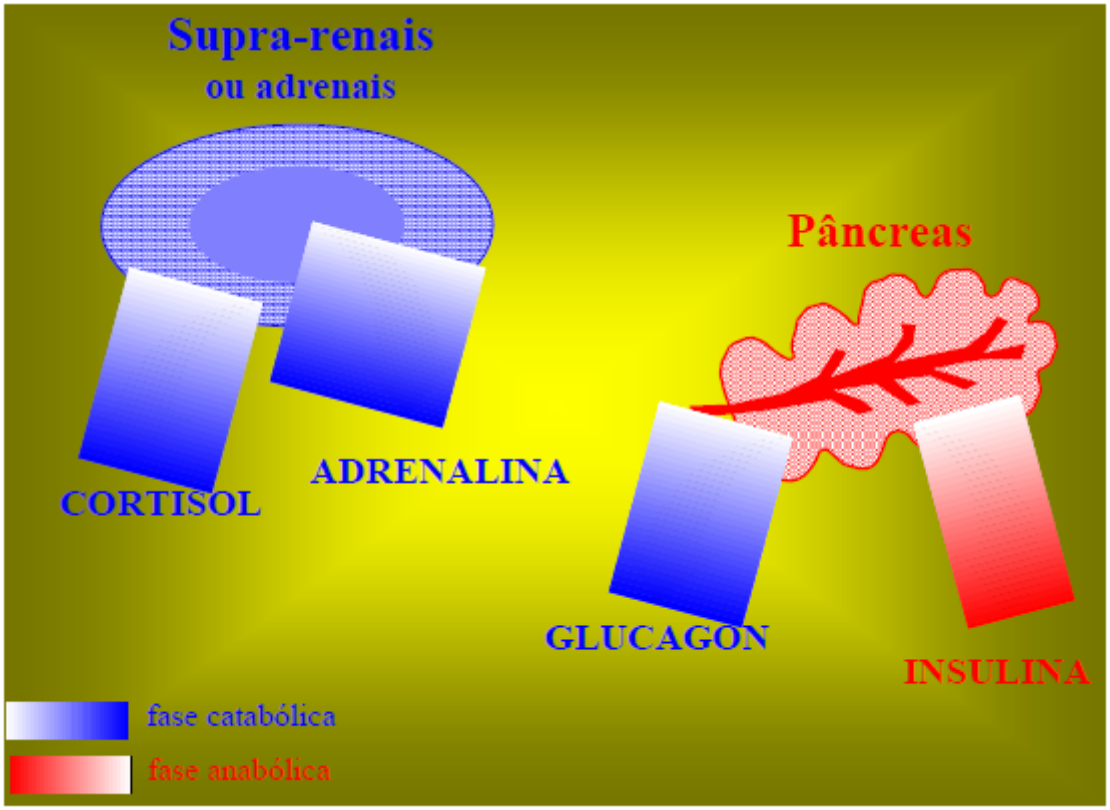
$$\text{Proteína} - \text{O} - \textcircled{P} + \text{H}_2\text{O} \xrightarrow{\textit{Fosfatases}} \text{Proteína} - \text{OH} + \text{P}_i$$

Tabela 19.2 Modificação da atividade enzimática por fosforilação.

Via metabólica	Enzima fosforilada	Forma
Glicogenólise	Glicogênio fosforilase quinase	Ativa
	Glicogênio fosforilase	Ativa
Glicogênese	Glicogênio sintase	Inativa
Glicólise e gliconeogênese	6-Fosfofruto-2-quinase	Inativa
	Frutose 2,6-bisfosfatase	Ativa
	Piruvato quinase	Inativa
Piruvato → Acetil-CoA	Piruvato desidrogenase	Inativa
Lipólise	Lipase	Ativa
Lipogênese	Citrato liase	Inativa
	Acetil-CoA carboxilase	Inativa
	3-Hidroxi-3-metilglutaril-CoA redutase	Inativa

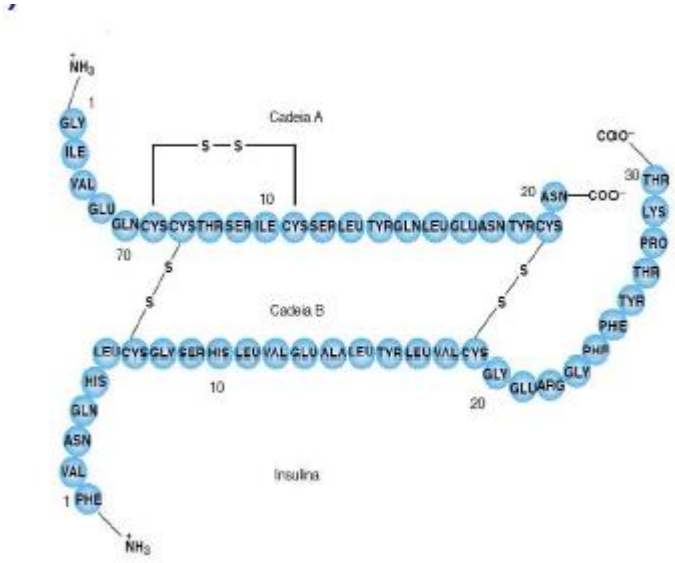
Nos animais superiores, a modificação covalente de enzimas constitui o resultado de vias de regulação metabólica, que efetuam o que se costuma chamar de “transdução” de sinal.

Regulação Hormonal do Metabolismo Energético



Insulina

Hormônio polipeptídico (51 aas) produzido pelas células das Ilhotas de Langerhans

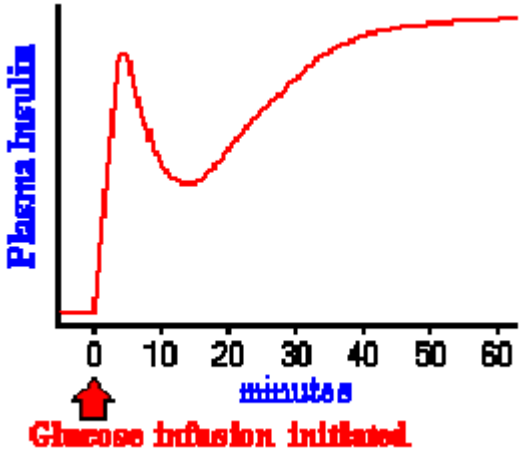


*** seus efeitos metabólicos são anabólicos, favorecendo a síntese de glicogênio e TAGs**

Regulação da secreção de insulina

1) <u>Estímulos da Secreção de Insulina</u>

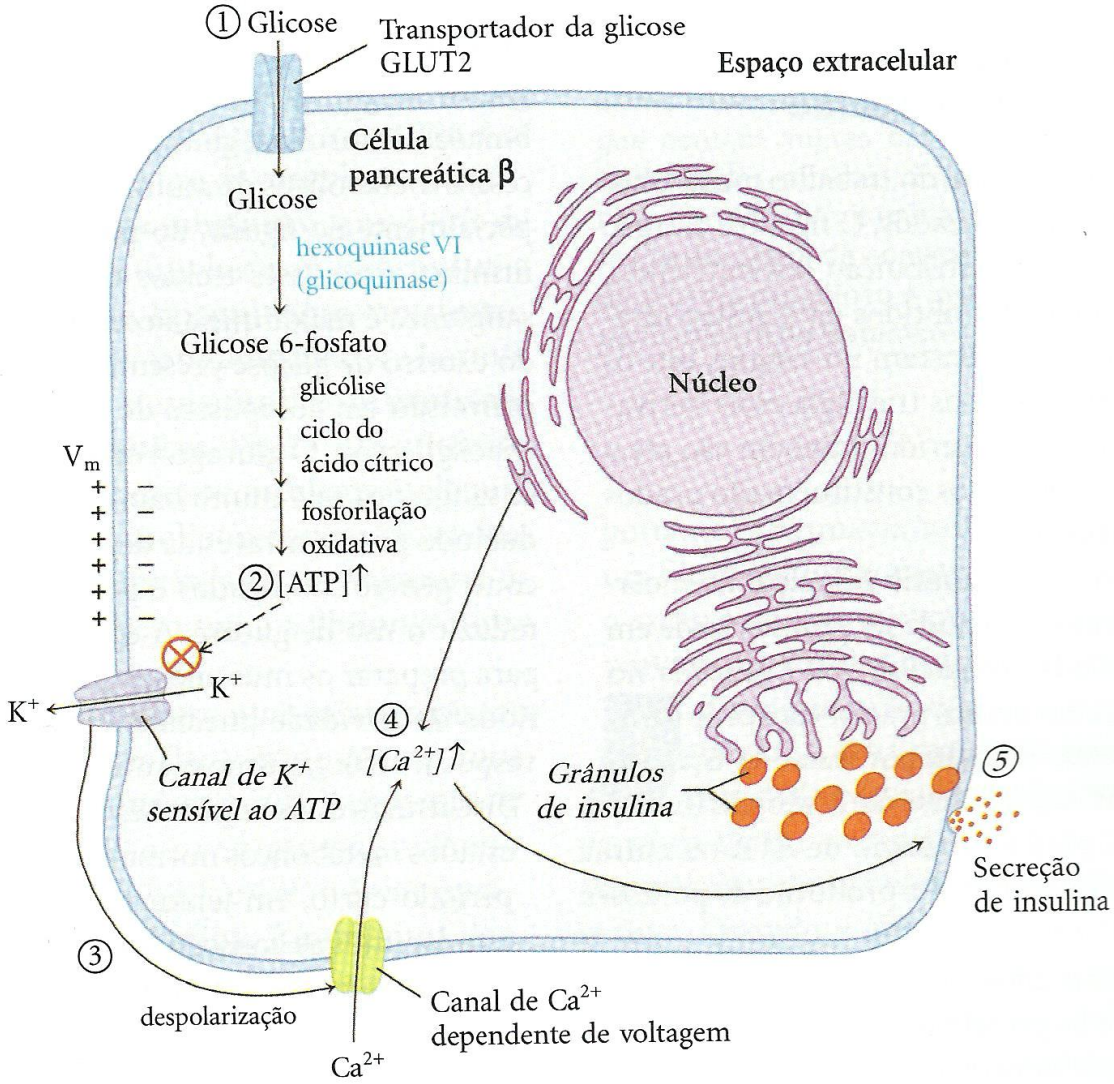
a) Glicose → Ingestão de glicose ↑ secreção de insulina



b) Aminoácidos → Ingestão de proteínas ↑ secreção de insulina

c) Hormônios Gastrintestinais → secretina e outros ↑ secreção de insulina

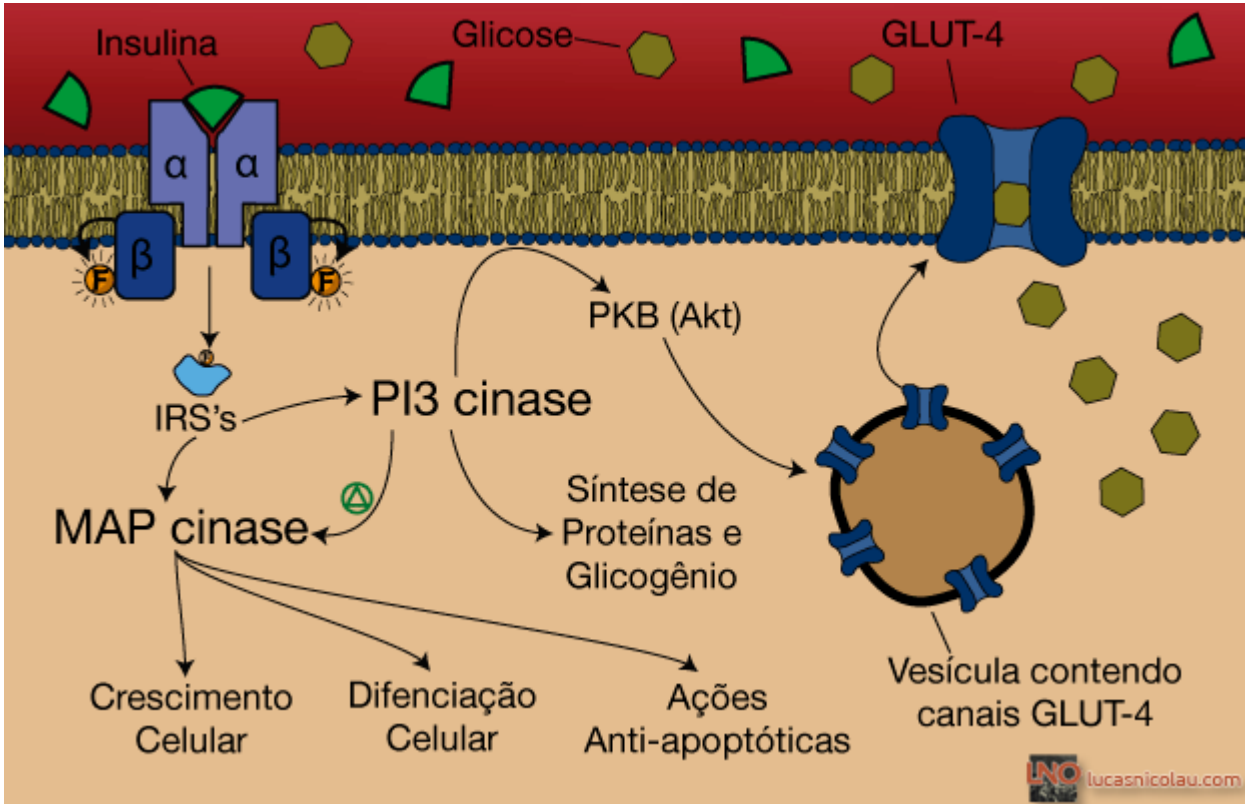
Secreção da insulina: regulação pela glicose



Receptor proteína quinase ativada por insulina

- *Translocação de transportador de glicose (GLUT-4) nos tecidos musculares e adiposo*
- *Ativa fosfoproteínas fosfatases: remove o grupo fosfato de enzimas*
- *Ativa fosfodiestarese de cAMP : diminui níveis de AMPc*
- *Fosforila e inativa GSK-3 por isso glicogênio sintase esta desfosforilada e portanto ATIVA*

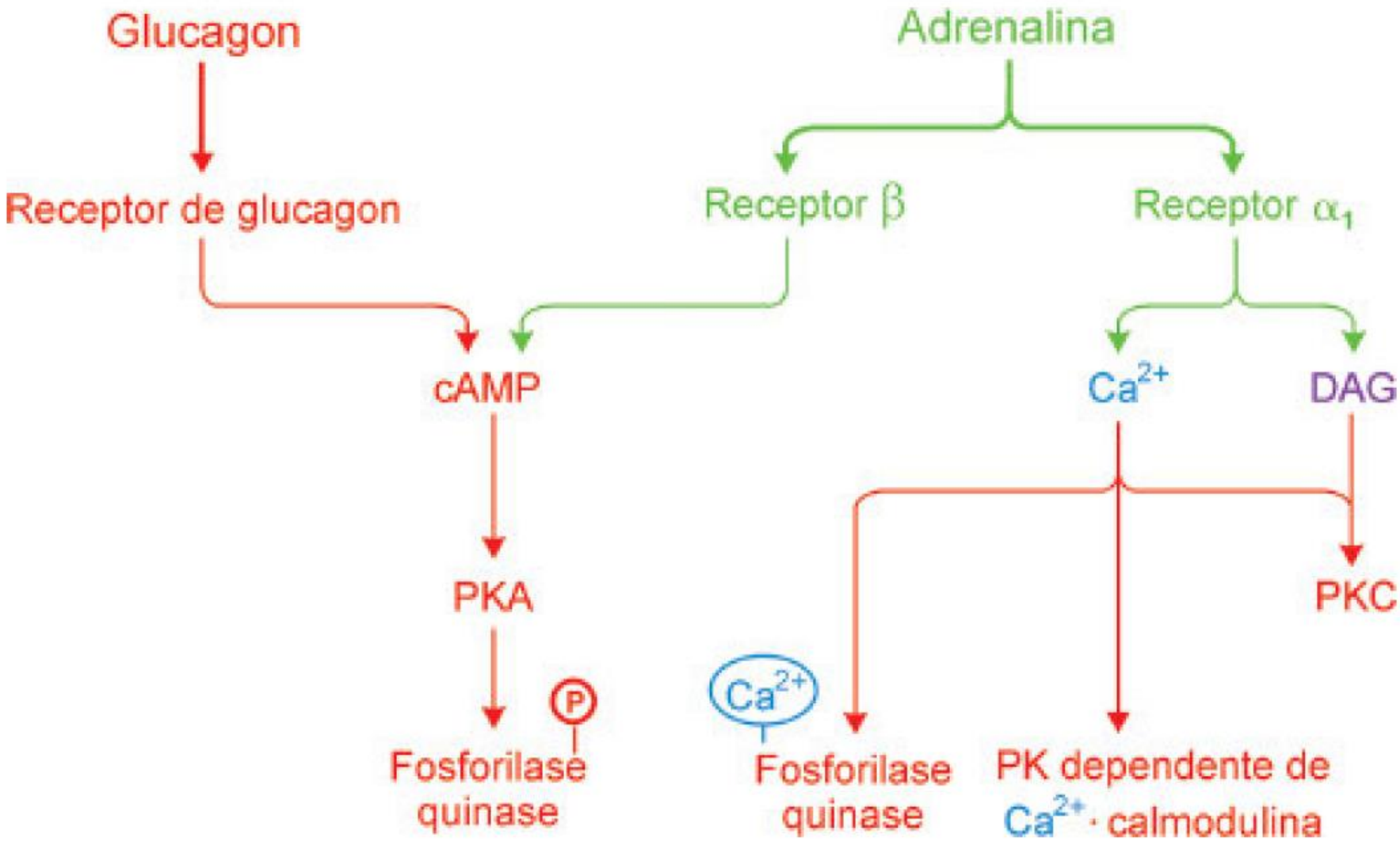
GSK-3 (glicogênio sintase quinase) = ENZIMA que fosforila glicogênio sintase



Glucagon

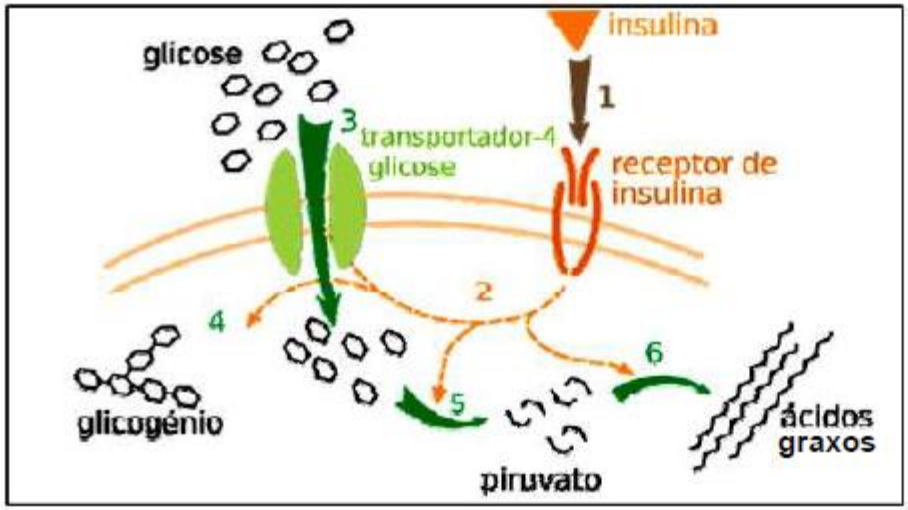
Hormônio peptídico (29 aas em uma única cadeia peptídica) secretado pelas células α das Ilhotas de Langerhans.

*** Age especialmente para manter a glicemia por meio da ativação da glicogenólise e gliconeogênese hepática.**


Glucagon
Adrenalina
Receptor de glucagon
Receptor β
Receptor α1
cAMP
Ca2+
DAG
PKA
PKC
P
Ca2+
Fosforilase quinase
Fosforilase quinase
PK dependente de Ca2+ · calmodulina

EFEITOS METABÓLICOS

Efeitos metabólicos da insulina



1. Ligação da insulina ao receptor de membrana
2. Ativação de enzimas devido à ligação da insulina à membrana*
3. Captura de glicose sanguinea pela célula
4. Glicogênese
5. Glicólise
6. Lipogênese

Estado bem alimentado ou pós-prandial:

1. Glicose, aminoácidos e lipídeos (na forma de kilomicrons) são transportados pelo sangue
2. Secreção de insulina (estimulo de armazenamento e síntese de proteínas)
3. Fígado regula a glicemia através de captação de glicose, síntese de glicogênio e de ácidos graxos
4. Insulina também estimula entrada de glicose no músculo e no tecido adiposo.
5. No músculo, a captação de glicose aliada à sinalização de insulina induz síntese de glicogênio. Também promove a captação de aminoácidos
6. No tecido adiposo, glicose fornece glicerol-3-fosfato para a síntese de triacilgliceróis

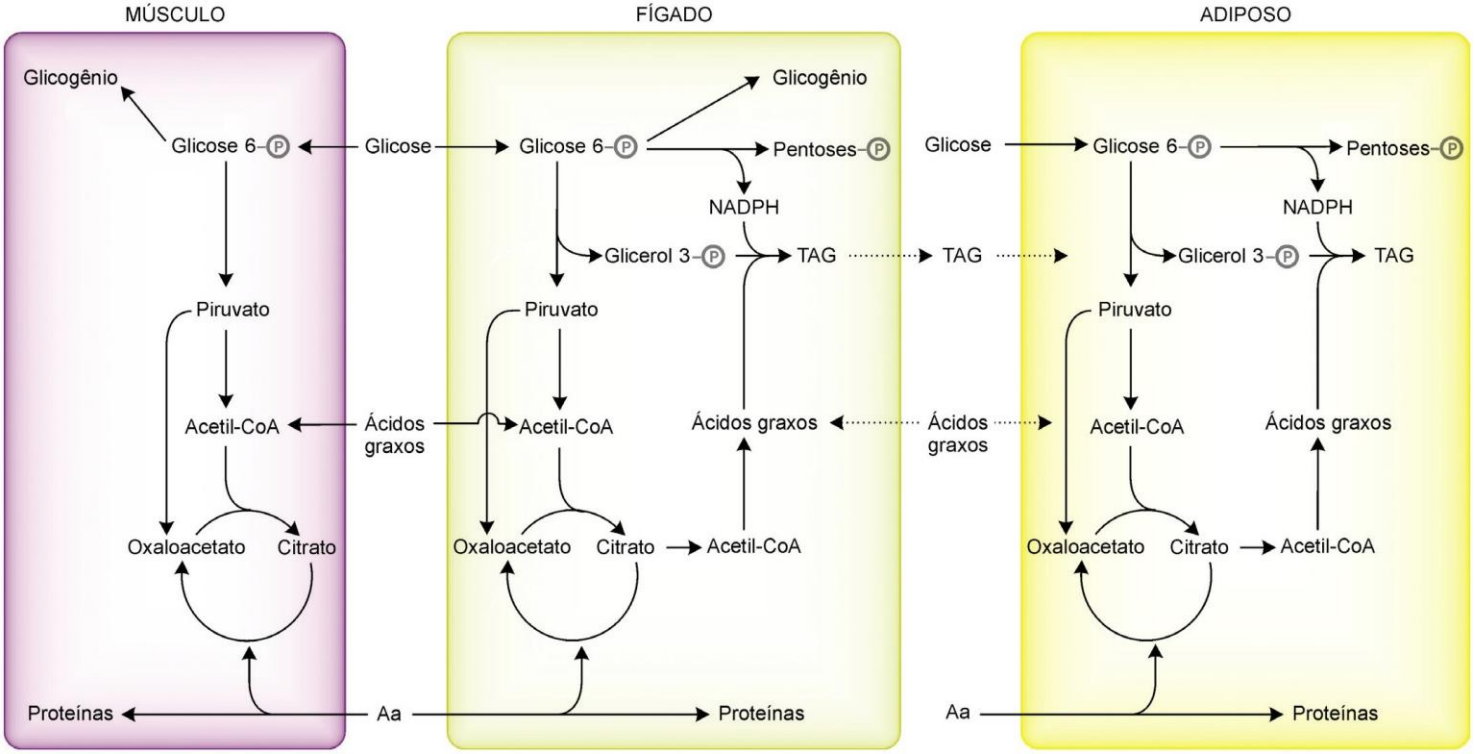
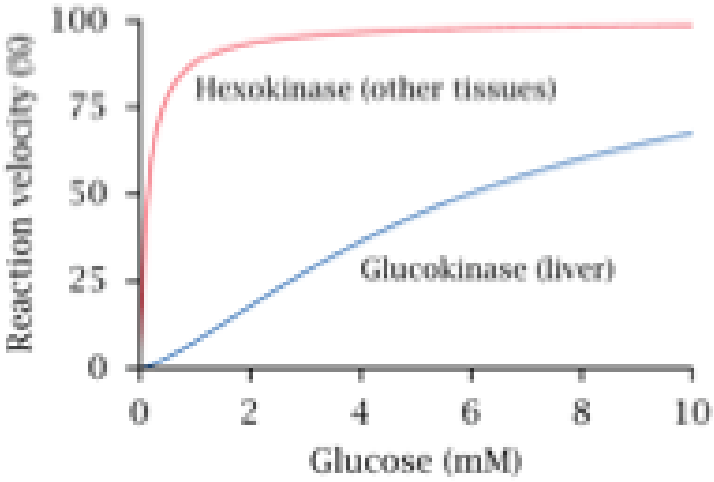


TABELA 23-3 ▪ Efeito da insulina na glicose sangüínea: captação da glicose pelas células e armazenamento como triacilgliceróis e glicogênio

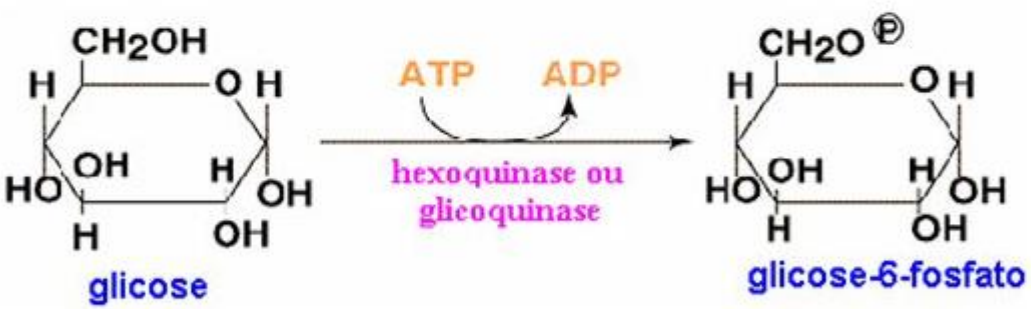
Efeito metabólico	Enzima-alvo
↑ Captação de glicose (músculo, tecido adiposo)	↑ Transportador de glicose (GLUT4)
↑ Captação de glicose (fígado)	↑ Glicoquinase (expressão aumentada)
↑ Síntese de glicogênio (fígado, músculo)	↑ Glicogênio sintase
↓ Degradação de glicogênio (fígado, músculo)	↓ Glicogênio fosforilase
↑ Glicólise, produção de acetil-CoA (fígado, músculo)	↑ Fosfofrutoquinase-1 (por ↑ da fosfofrutoquinase-2) ↑ Complexo da piruvato desidrogenase
↑ Síntese de ácidos graxos (fígado)	↑ Acetil-CoA carboxilase
↑ Síntese de triacilglicerol (tecido adiposo)	↑ Lipoproteína lipase



*** baixa afinidade da glicoquinase por seu substrato ajusta rigorosamente sua atividade à concentração de glicose plasmática**

Enzimas reguladoras

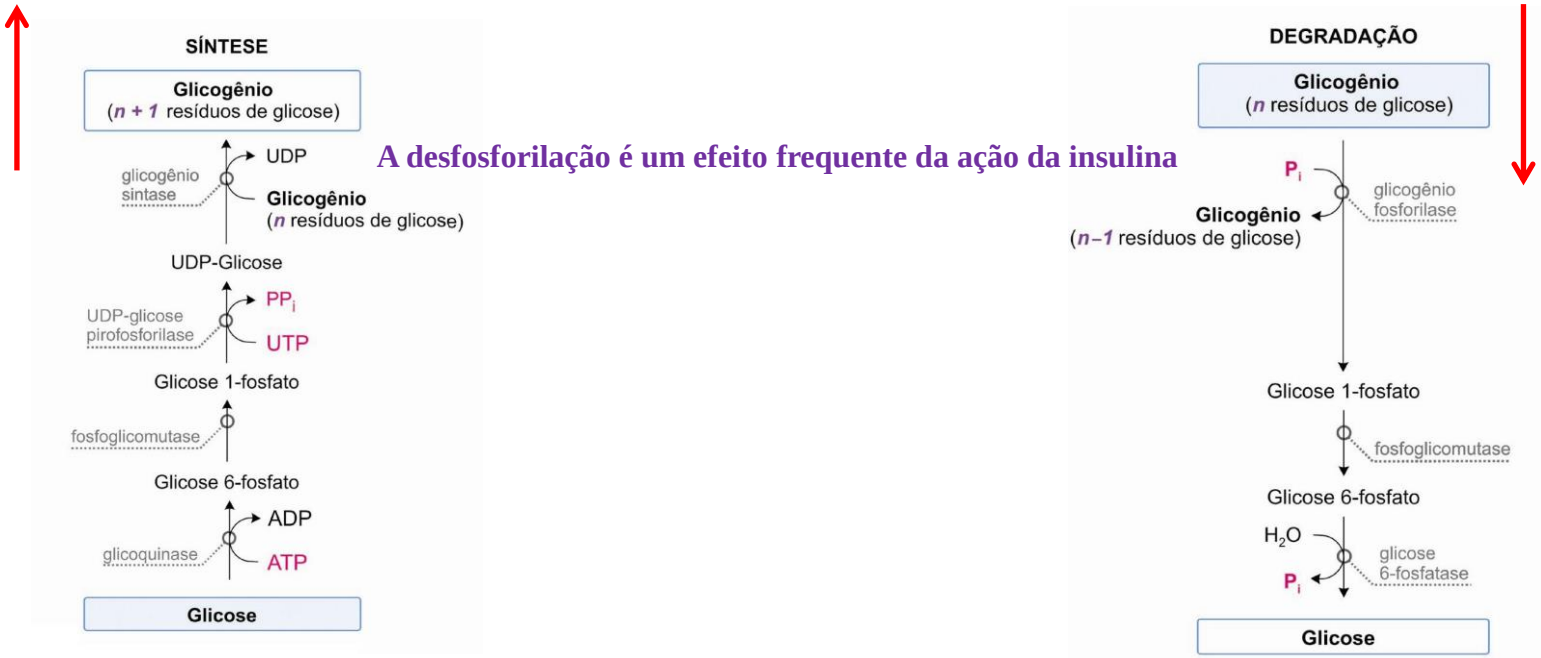
- Hexoquinase
  - Expressa na maioria dos tecidos
  - Inibida por glicose-6-P
  - Elevada afinidade por glicose



- Glicoquinase
  - Expressa no fígado e ilhotas pancreáticas
  - Não é inibida por Glicose-6-P
  - Menor afinidade por glicose
    - Remove excesso de glicose do sangue após refeições
  - Síntese induzida por insulina
  - Atividade aumentada pela insulina.

TABELA 23-3 ▪ Efeito da insulina na glicose sangüínea: captação da glicose pelas células e armazenamento como triacilgliceróis e glicogênio

Efeito metabólico	Enzima-alvo
↑ Captação de glicose (músculo, tecido adiposo)	↑ Transportador de glicose (GLUT4)
↑ Captação de glicose (fígado)	↑ Glicoquinase (expressão aumentada)
↑ Síntese de glicogênio (fígado, músculo)	↑ Glicogênio sintase
↓ Degradação de glicogênio (fígado, músculo)	↓ Glicogênio fosforilase
↑ Glicólise, produção de acetil-CoA (fígado, músculo)	↑ Fosfofrutoquinase-1 (por ↑ da fosfofrutoquinase-2) ↑ Complexo da piruvato desidrogenase
↑ Síntese de ácidos graxos (fígado)	↑ Acetil-CoA carboxilase
↑ Síntese de triacilglicerol (tecido adiposo)	↑ Lipoproteína lipase

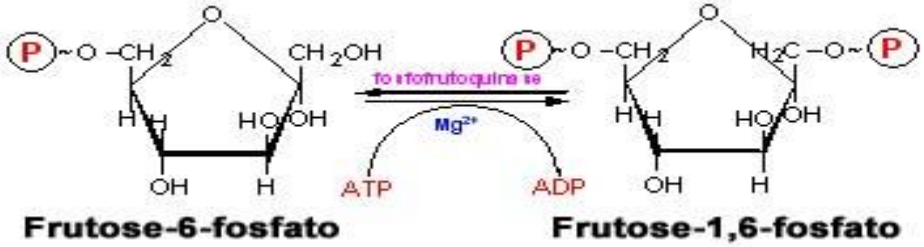


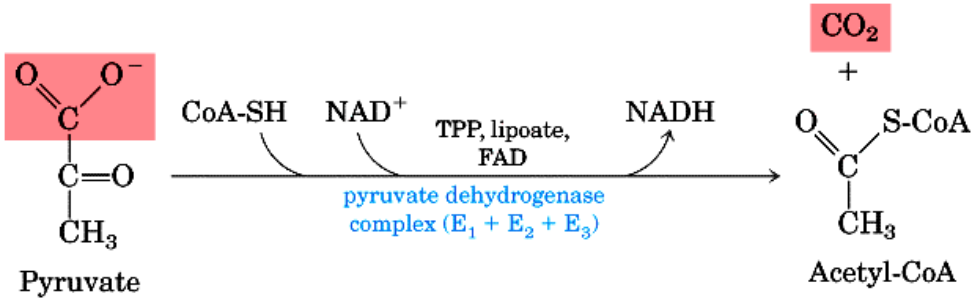
A desfosforilação é um efeito frequente da ação da insulina

No fígado, a insulina também ativa a glicogênio sintase e inativa a glicogênio fosforilase, de forma que a maior parte da glicose 6-fosfato seja canalizada para glicogênio.

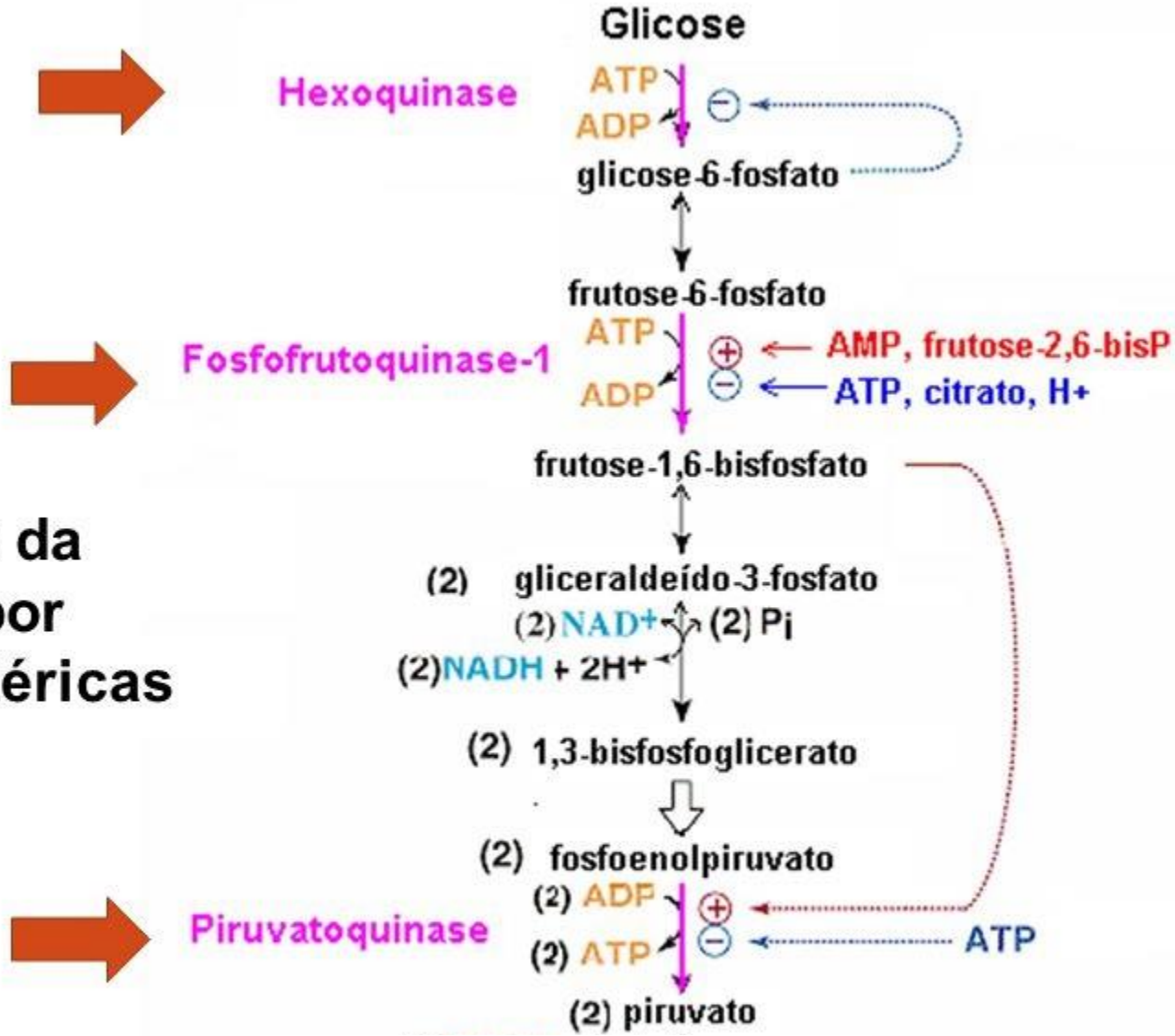
TABELA 23-3 ▪ Efeito da insulina na glicose sangüínea: captação da glicose pelas células e armazenamento como triacilgliceróis e glicogênio

Efeito metabólico	Enzima-alvo
↑ Captação de glicose (músculo, tecido adiposo)	↑ Transportador de glicose (GLUT4)
↑ Captação de glicose (fígado)	↑ Glicoquinase (expressão aumentada)
↑ Síntese de glicogênio (fígado, músculo)	↑ Glicogênio sintase
↓ Degradação de glicogênio (fígado, músculo)	↓ Glicogênio fosforilase
↑ Glicólise, produção de acetil-CoA (fígado, músculo)	↑ Fosfofrutoquinase-1 (por ↑ da fosfofrutoquinase-2) ↑ Complexo da piruvato desidrogenase
↑ Síntese de ácidos graxos (fígado)	↑ Acetil-CoA carboxilase
↑ Síntese de triacilglicerol (tecido adiposo)	↑ Lipoproteína lipase





Regulação da glicólise por enzimas alostéricas



Fosfofrutoquinase

FOSFOFRUTOQUINASE-2 é bifuncional

tem uma função tanto na forma desfosforilada, quanto fosforilada

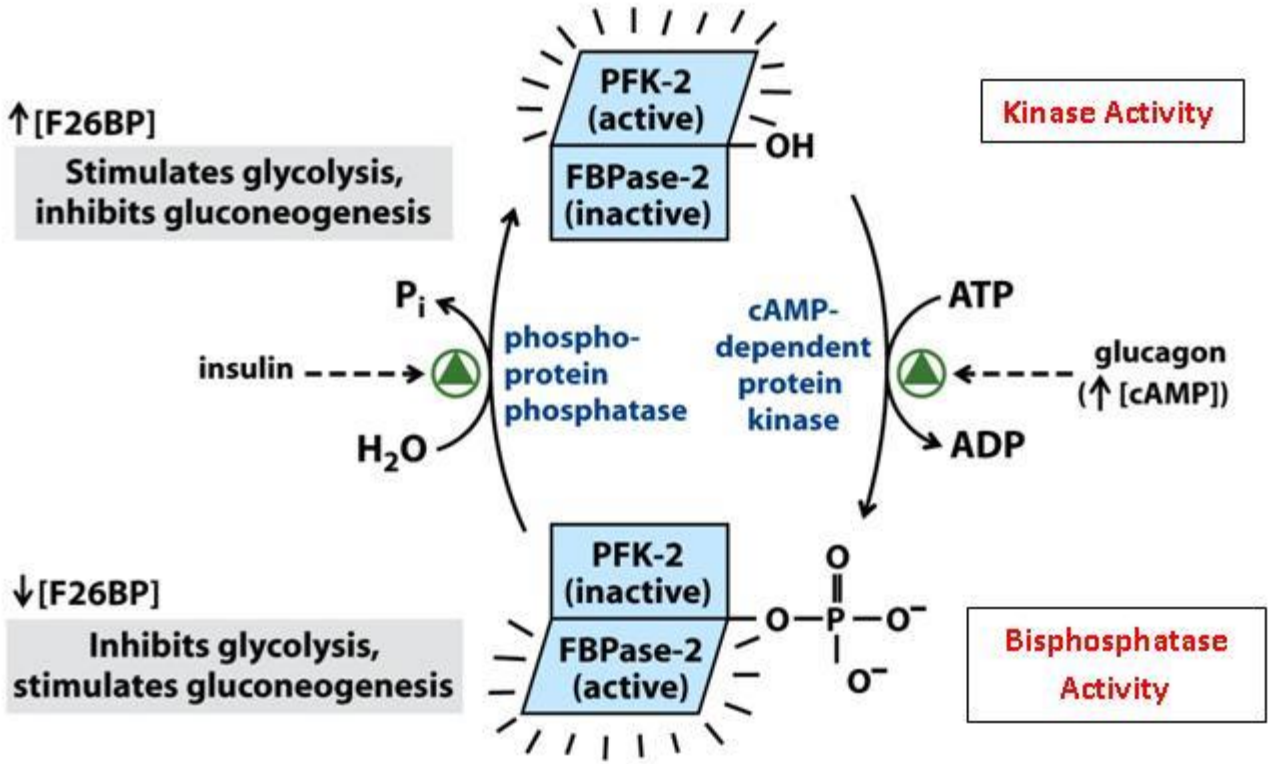
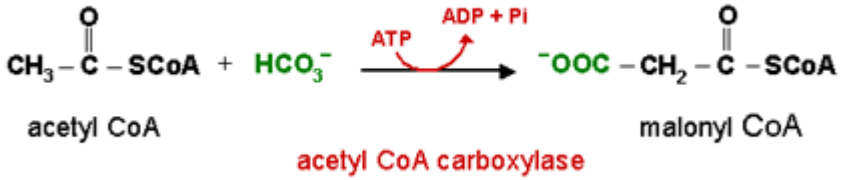
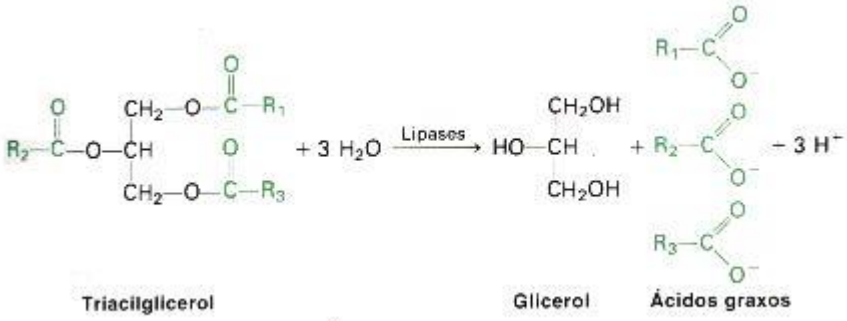


Figure 15-17b
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition
© 2008 W. H. Freeman and Company

TABELA 23-3 ▪ Efeito da insulina na glicose sangüínea: captação da glicose pelas células e armazenamento como triacilgliceróis e glicogênio

Efeito metabólico	Enzima-alvo
↑ Captação de glicose (músculo, tecido adiposo)	↑ Transportador de glicose (GLUT4)
↑ Captação de glicose (fígado)	↑ Glicoquinase (expressão aumentada)
↑ Síntese de glicogênio (fígado, músculo)	↑ Glicogênio sintase
↓ Degradação de glicogênio (fígado, músculo)	↓ Glicogênio fosforilase
↑ Glicólise, produção de acetil-CoA (fígado, músculo)	↑ Fosfofrutoquinase-1 (por ↑ da fosfofrutoquinase-2) ↑ Complexo da piruvato desidrogenase
↑ Síntese de ácidos graxos (fígado)	↑ Acetil-CoA carboxilase
↑ Síntese de triacilglicerol (tecido adiposo)	↑ Lipoproteína lipase





Regulação da secreção de glucagon

1) **Estímulo da Secreção de Glucagon**

a) Glicemia baixa

* durante o jejum noturno ou prolongado, os níveis elevados de glucagon previnem a hipoglicemia

b) Aminoácidos

* o glucagon impede a hipoglicemia que ocorreria como resultado da secreção aumentada de insulina após a refeição protéica

c) Epinefrina

* situação de estresse, trauma ou exercício severo

Efeitos metabólicos da glucagon

1) **Efeitos sobre o metabolismo dos CH:** ↑ a degradação hepática do glicogênio e ↑ a gliconeogênese

2) **Efeitos sobre o metabolismo dos lipídios:** ↑ a oxidação hepática dos ácidos graxos e a formação de corpos cetônicos e também a lipólise no tec. adiposo (estimula a lipase sensível a hormônio)

3) **Efeitos sobre o metabolismo das proteínas:** ↑ a captação de aas pelo fígado ⇒ ↑ disponibilidade de esqueletos de C p/ a gliconeogênese ⇒ ↓ níveis plasmáticos dos aas

Estado inicial de jejum ou pós-absortivo:

1.Rápida mobilização de glicogênio hepático

2.Glicemia é mantida por:

•*mobilização de glicogênio pelo fígado*

•*liberação de ácidos graxos pelo tecido adiposo*

•*desvio do consumo de glicose para ácidos graxos por tecidos periféricos*

3.A captação de glicose pelo músculo e tecido adiposo diminui, em resposta ao baixo nível de insulina

4.Fígado, músculo e outros tecidos periféricos utilizam ácidos graxos como fonte de ATP

5.Glicogênese à partir de lactato/alanina

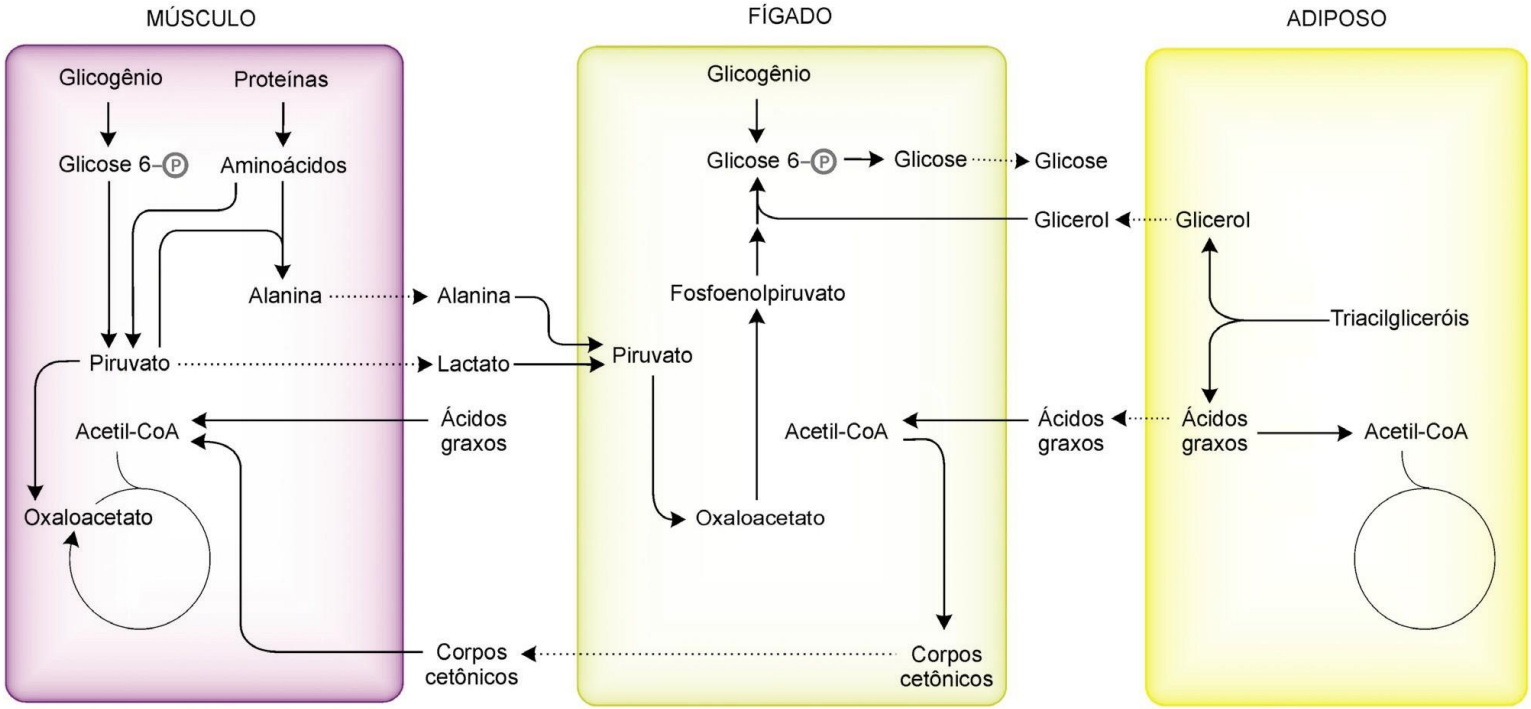
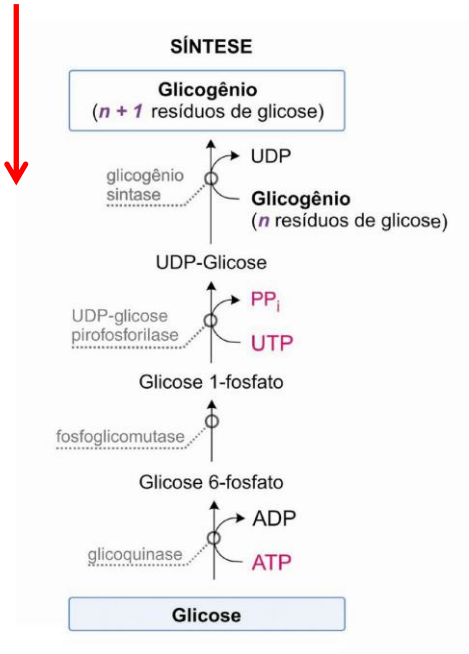


TABELA 23-4 ▪ Efeitos do glucagon na glicose sangüínea: produção e liberação da glicose pelo fígado

Efeito metabólico	Efeito no metabolismo da glicose	Enzima-alvo
↑ Degradação do glicogênio (fígado)	Glicogênio ⟶ glicose	↑ Fosforilase do glicogênio
↓ Síntese do glicogênio (fígado)	Menos glicose armazenada como glicogênio	↓ Glicogênio sintase
↓ Glicólise (fígado)	Menos glicose usada como combustível no fígado	↓ Fosfofrutoquinase-1
↑ Gliconeogênese (fígado)	Aminoácidos, Glicerol, Oxaloacetato ⟶ glicose	↑ Frutose 1,6-bifosfatase-2
		↓ Piruvato quinase
		↑ Fosfoenolpiruvato carboxiquinase
↑ Mobilização de ácido graxo (tecido adiposo)	Menos glicose usada como combustível pelo fígado, músculo	↑ Lipase dos triacilgliceróis Fosforilação da perilipina
↑ Cetogênese	Fornece alternativa para o emprego da glicose como fonte de energia para o cérebro	↑ Acetil-CoA carboxilase



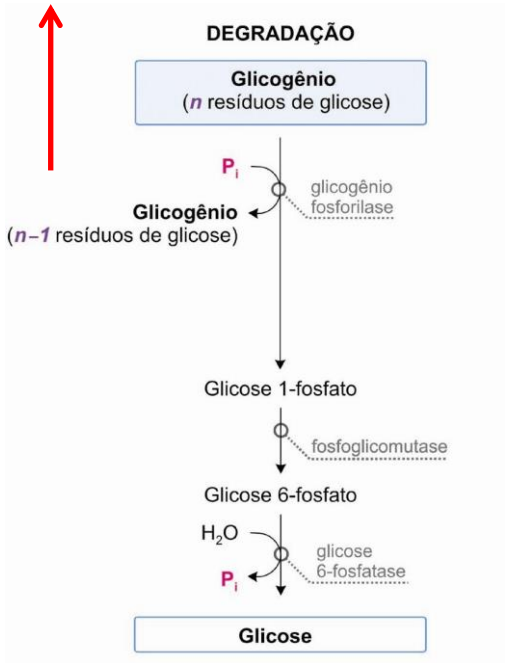
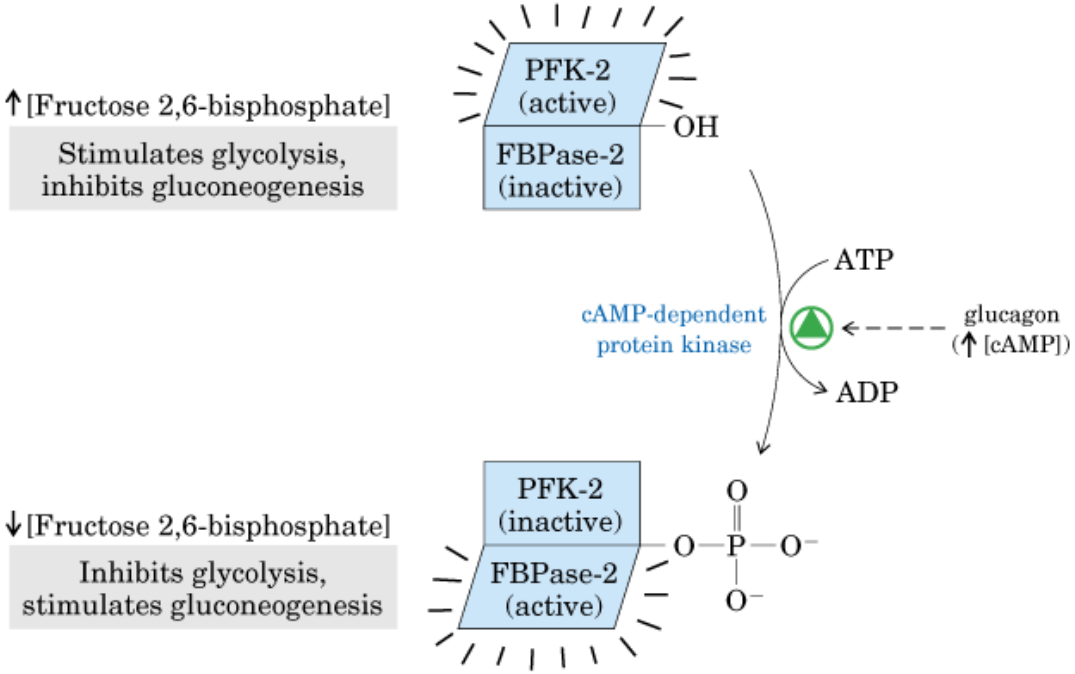


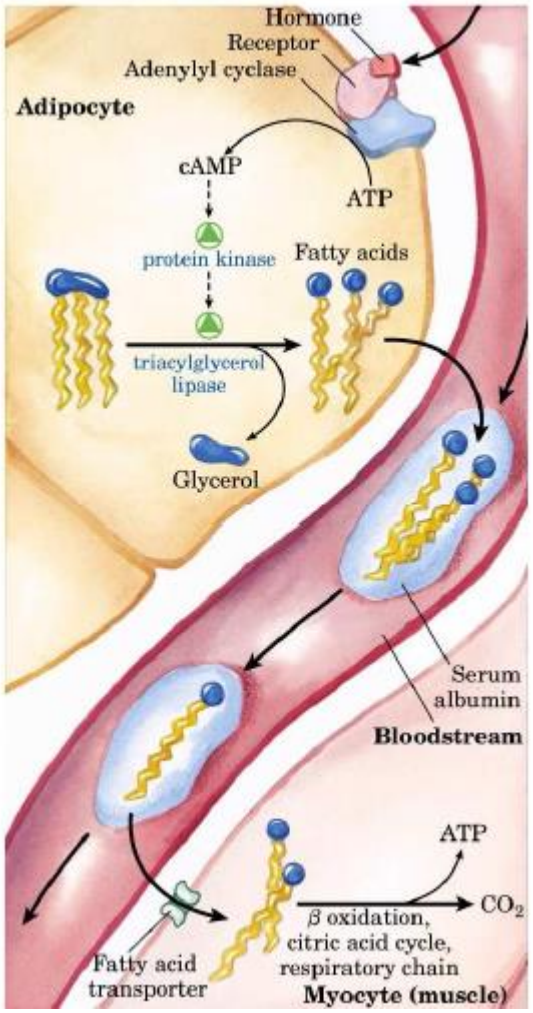
TABELA 23-4 ▪ Efeitos do glucagon na glicose sangüínea: produção e liberação da glicose pelo fígado

Efeito metabólico	Efeito no metabolismo da glicose	Enzima-alvo
↑ Degradação do glicogênio (fígado)	Glicogênio ⟶ glicose	↑ Fosforilase do glicogênio
↓ Síntese do glicogênio (fígado)	Menos glicose armazenada como glicogênio	↓ Glicogênio sintase
↓ Glicólise (fígado)	Menos glicose usada como combustível no fígado	↓ Fosfofrutoquinase-1
↑ Gliconeogênese (fígado)	Aminoácidos ⟶ glicose	↑ Frutose 1,6-bifosfatase-2
	Glicerol ⟶ glicose	↓ Piruvato quinase
	Oxaloacetato ⟶ glicose	↑ Fosfoenolpiruvato carboxiquinase
↑ Mobilização de ácido graxo (tecido adiposo)	Menos glicose usada como combustível pelo fígado, músculo	↑ Lipase dos triacilgliceróis Fosforilação da perilipina
↑ Cetogênese	Fornece alternativa para o emprego da glicose como fonte de energia para o cérebro	↑ Acetil-CoA carboxilase



Glucagon aumenta quando a glicemia cai. Neste caso, a produção de cAMP ativa a Proteína quinase com consequente redução nos níveis de frutose 2,6-bifosfato.

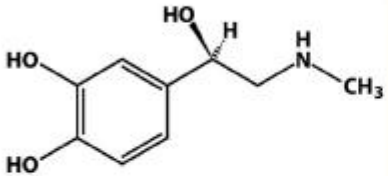
Efeitos do glucagon no metabolsimo de lipídios



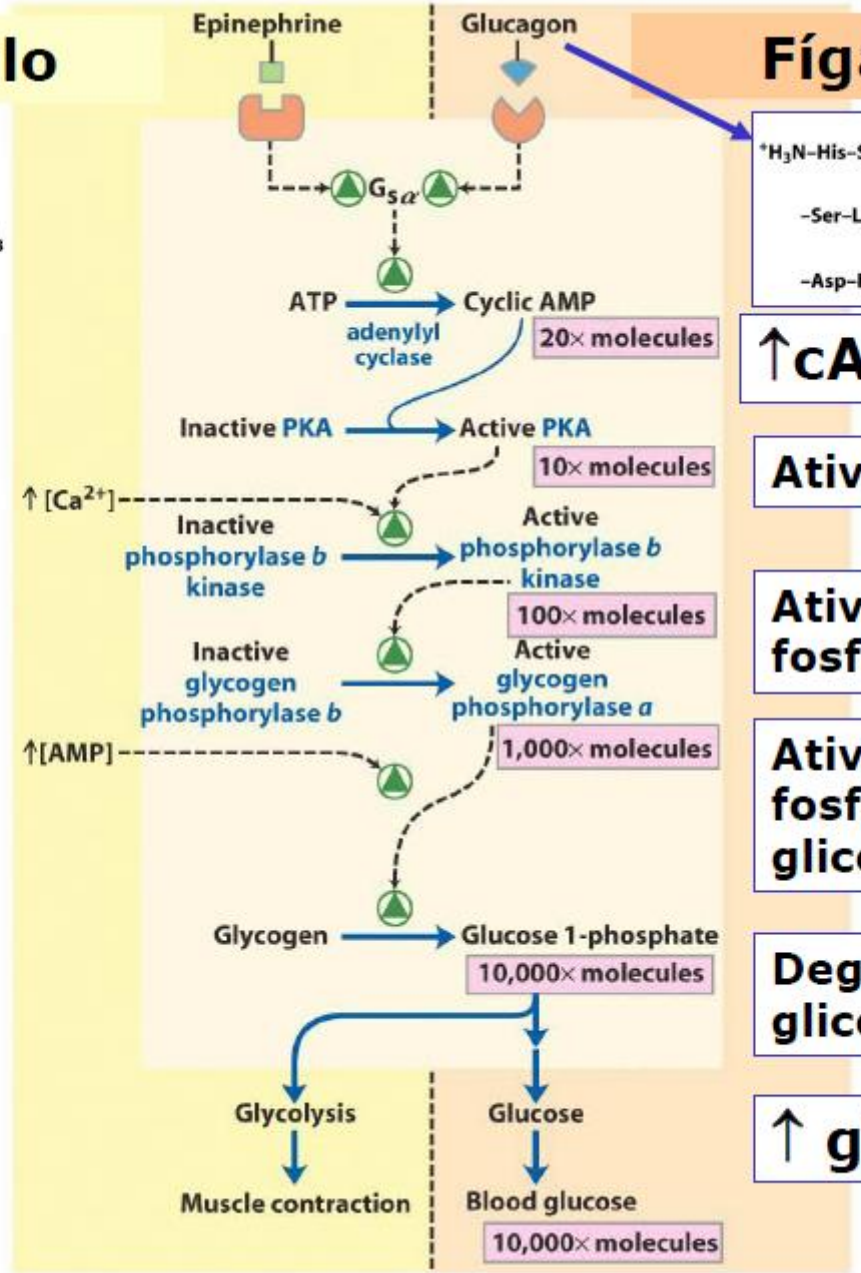
O acúmulo de acteil-CoA leva a superprodução dos corpos cetônicos: **acetoacetato e β-hidroxbutirato**. O acetil-CoA produzido pela β-oxidação não pode ser completamente oxidado pelo ciclo de Krebs porque a relação NADH/NAD+ está muito alta, como resultado da própria β-oxidação, e isto inibe o ciclo.

↑ Mobilização de ácido graxo (tecido adiposo)	Menos glicose usada como combustível pelo fígado, músculo	↑ Lipase dos triacilgliceróis Fosforilação da perilipina
↑ Cetogênese	Fornece alternativa para o emprego da glicose como fonte de energia para o cérebro	↑ Acetil-CoA carboxilase

Músculo



Epinefrina (adrenalina)



Fígado

5 10
$^{+}H_3N$–His–Ser–Glu–Gly–Thr–Phe–Thr–Ser–Asp–Tyr–
15 20
–Ser–Lys–Tyr–Leu–Asp–Ser–Arg–Arg–Ala–Gln–
25 29
–Asp–Phe–Val–Gln–Trp–Leu–Met–Asn–Thr–COO^-

↑cAMP

Ativação da PKA

Ativação da fosforilase quinase

Ativação da fosforilase do glicogênio

Degradação de glicogênio

↑ glicose

Efeitos metabólicos da epinefrina

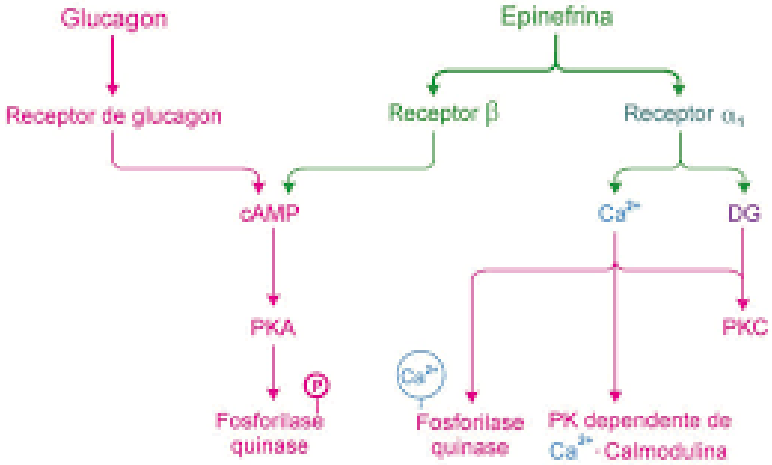


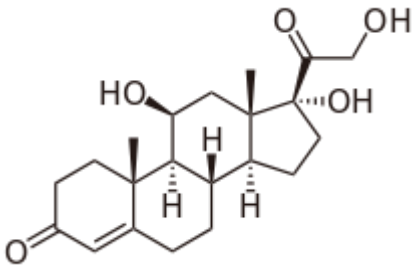
TABELA 23-6 ▪ Efeitos fisiológicos e metabólicos da epinefrina: preparo para a ação

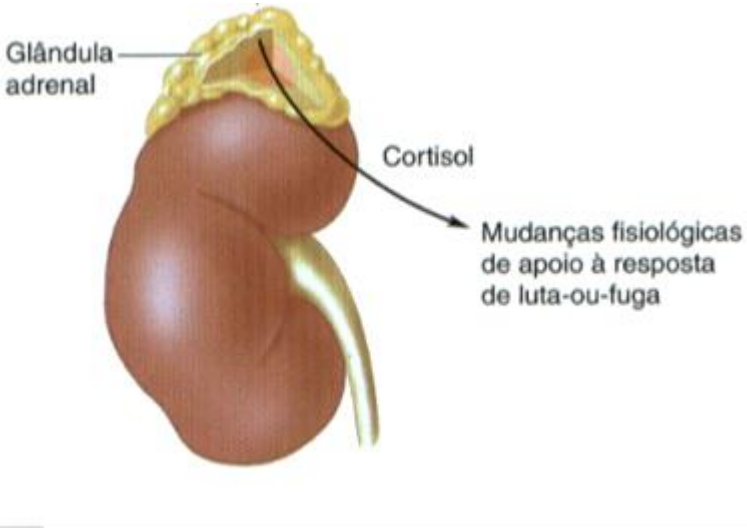
Efeito imediato	Efeito geral
Fisiológicos	
↑ Freqüência cardíaca ↑ Pressão sangüínea ↑ Dilatação das passagens respiratórias	Entrega aumentada de O_2 para os tecidos (músculo)
Metabólicos	
↑ Degradação do glicogênio (músculo, fígado) ↓ Síntese do glicogênio (músculo, fígado) ↑ Gliconeogênese (fígado)	Produção aumentada de glicose como combustível
↑ Glicólise (músculo)	Produção de ATP aumentada no músculo
↑ Mobilização de ácidos graxos (tecido adiposo)	Disponibilidade aumentada de ácidos graxos como combustível
↑ Secreção de glucagon ↓ Secreção de insulina	Reforça os efeitos metabólicos da epinefrina

Cortisol

O cortisol sinaliza o estresse

- Ansiedade
- medo
- dor
- hemorragia
- infecções
- glicose sanguínea baixa
- jejum





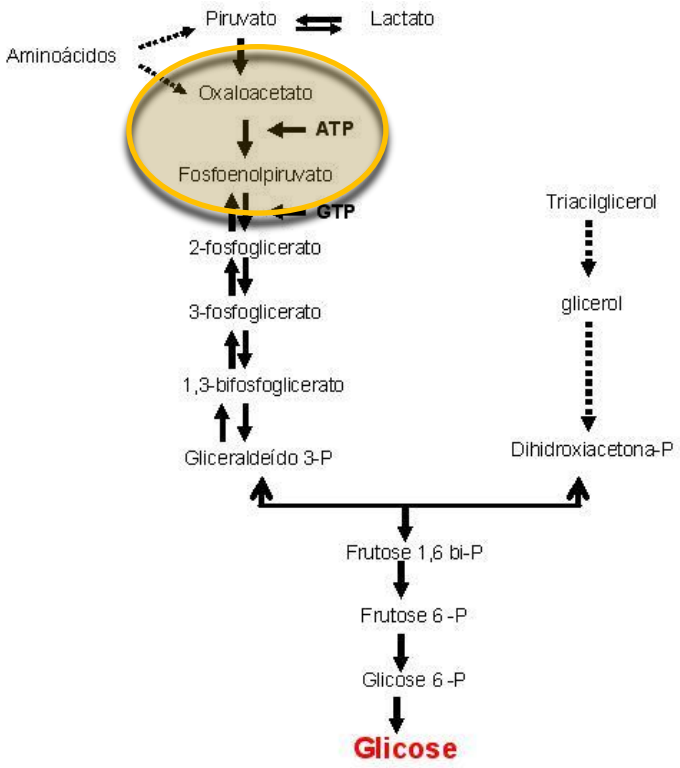
Efeitos metabólicos do cortisol

•No tecido adiposo, o cortisol estimula a liberação de ácidos graxos a partir de TAGs armazenados. Os ácidos graxos são exportados para o sangue para servirem como combustíveis para vários tecidos, e o glicerol é usado pelo gliconeogênese no fígado.

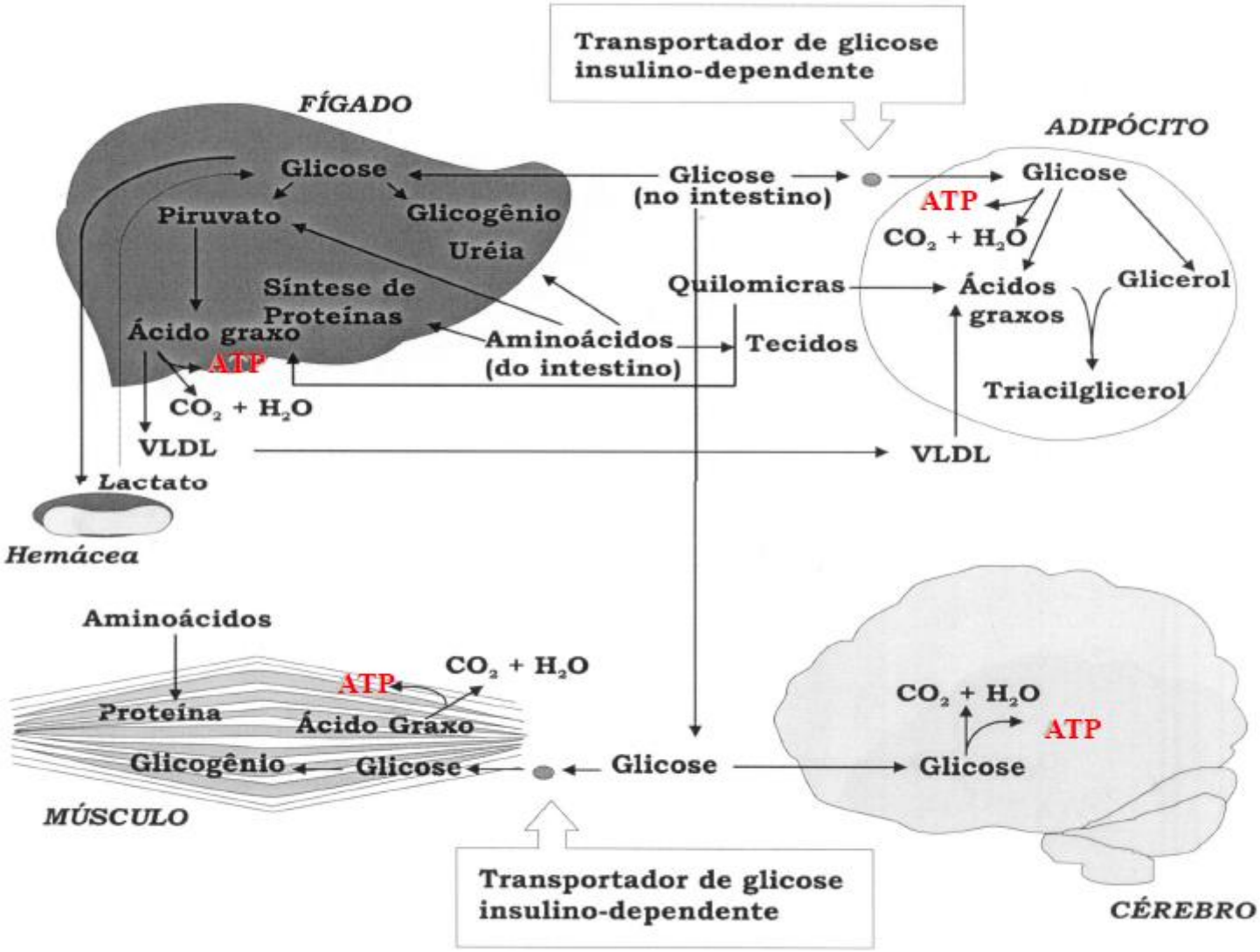
•No músculo, o cortisol estimula a degradação de proteínas musculares e a exportação de aminoácidos para o fígado, onde eles servem como precursores para a gliconeogênese.

Efeitos metabólicos do cortisol

•No fígado, o cortisol promove a gliconeogênese estimulando a síntese da enzima-chave *fosfoenolpiruvato carboxiquinase*, o glucagon também tem esse efeito, enquanto que a insulina tem efeito oposto.



Metabolismo no estado absortivo

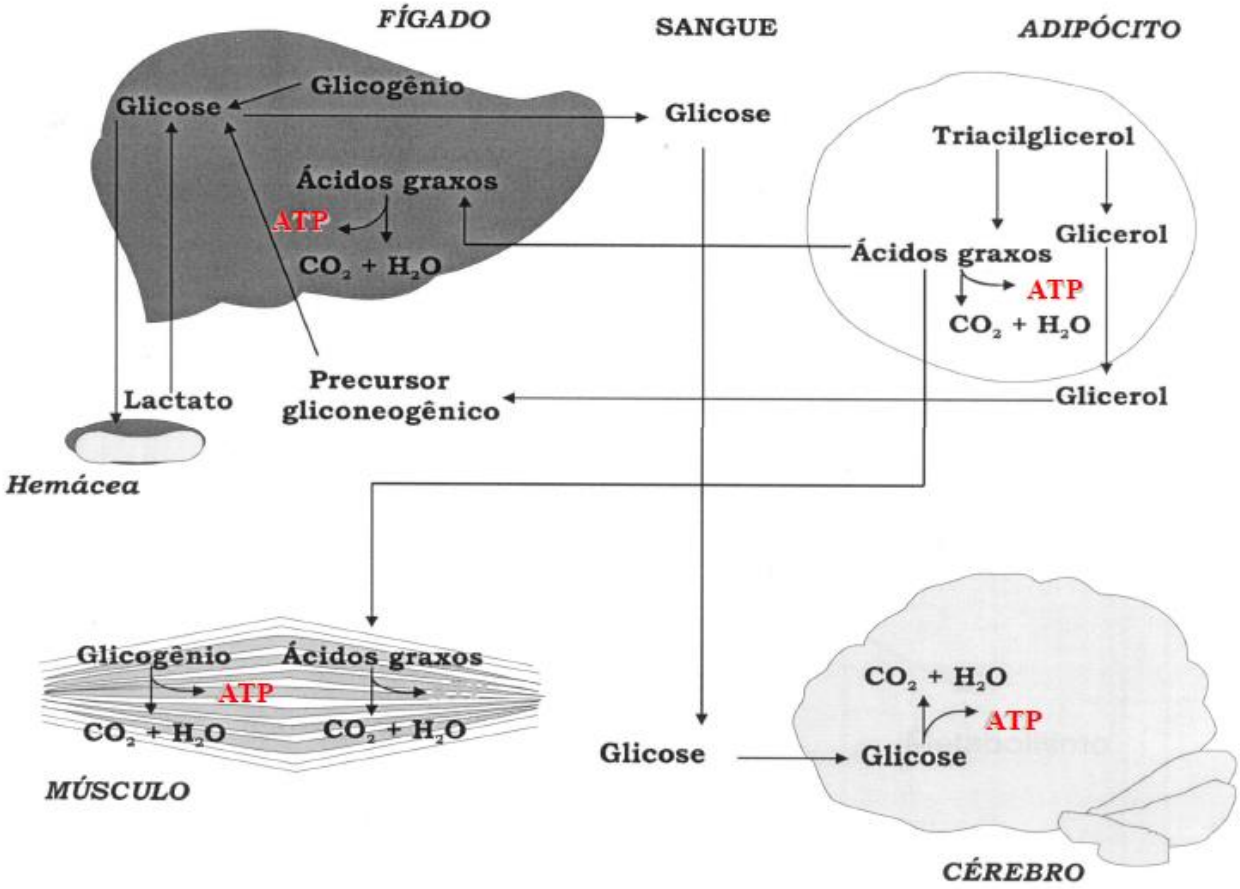


Metabolismo no jejum de 8 horas

1.Diminuição na secreção de insulina e elevação na secreção de glucagon

2.Secreção de glucagon sinaliza o estado de jejum. O principal alvo é o fígado

3.No fígado a sinalização de glucagon inibe a síntese de glicogênio e ácidos graxos e estimula a gliconeogênese



Um adulto bem nutrido de 70Kg tem uma reserva energética que totaliza cerca de 161.000 kcal

Consumo médio 1.600 a 6.000 kcal/dia

1 a 3 meses de jejum

Table 30.2. Fuel metabolism in starvation

	Amount formed or consumed in 24 hours (grams)	
Fuel exchanges and consumption	3d day	40th day
Fuel use by the brain		
Glucose	100	40
Ketone bodies	50	100
All other use of glucose	50	40
Fuel mobilization		
Adipose-tissue lipolysis	180	180
Muscle-protein degradation	75	20
Fuel output of the liver		

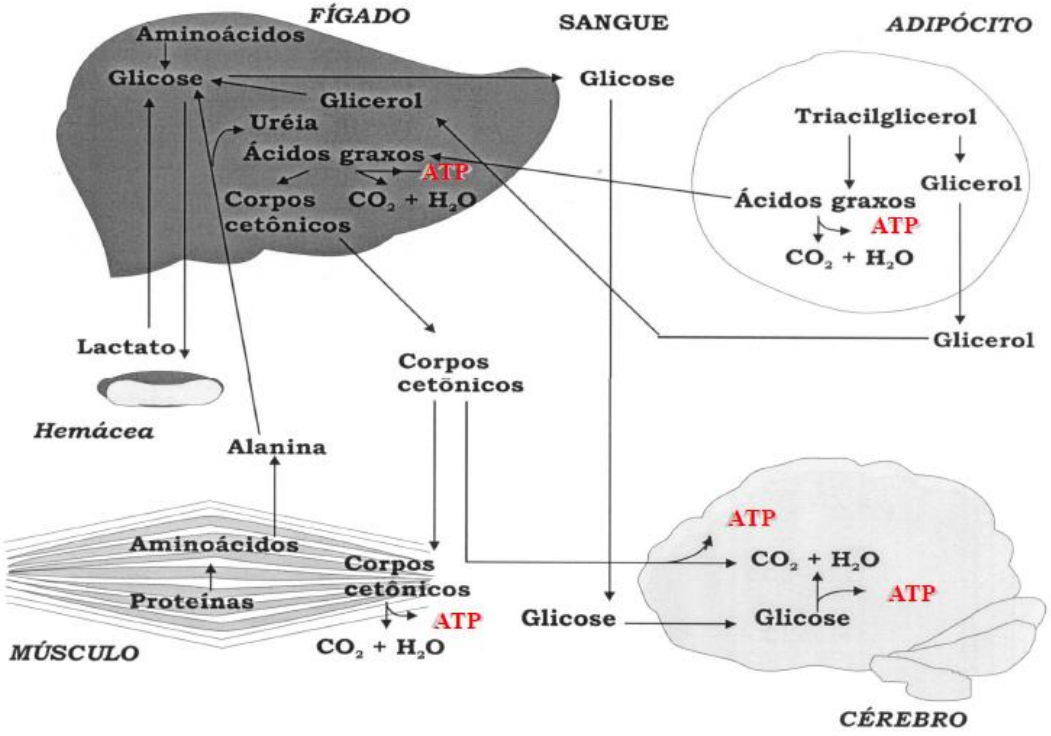
Metabolismo no jejum prolongado

1. Nível sanguíneo de glicose é mantido acima de 2,2 mM (40 mg/dL)
2. Prioridade do metabolismo é manter glicemia para o cérebro e hemácias
3. Precursores da neoglicogênese são limitados: glicerol vindo da degradação de triacilgriceróis e esqueletos carbônicos de aminoácidos

Resulta em perda de massa proteica

Segunda prioridade do metabolismo é minimizar degradação proteica

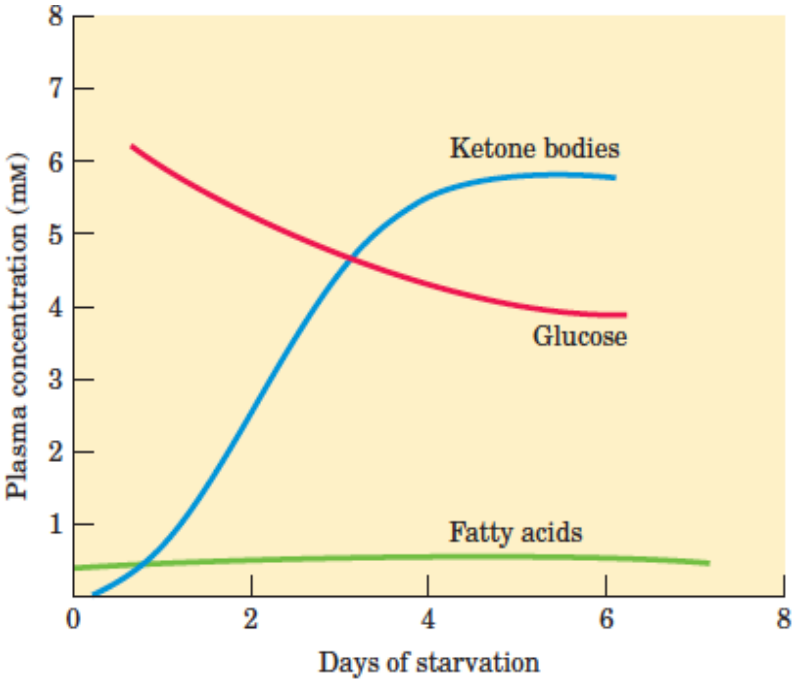
Intensa cetogênese

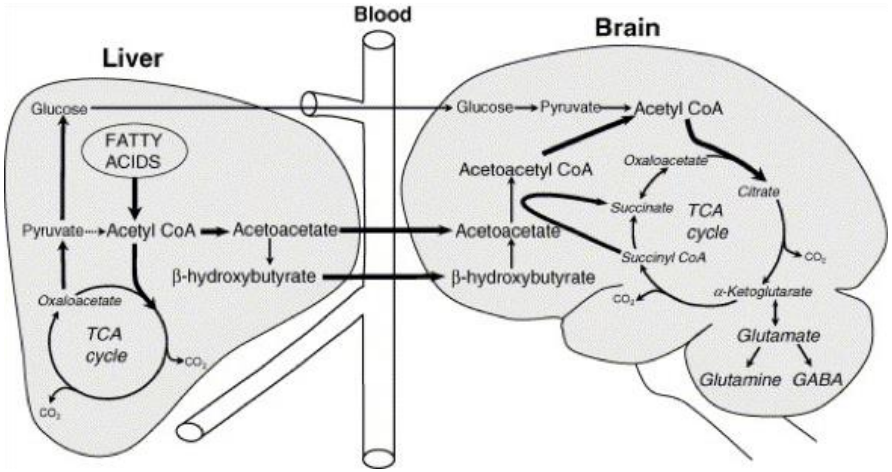


1. Nos primeiros dias de jejum, as adaptações metabólicas são análogas àquelas do período pós-absortivo; isto é: mobilização de triacilgriceróis e gliconeogênese.
2. Captação de glicose pelos tecidos periféricos está bastante diminuída
3. Piruvato, lactato e alanina são transportados para o fígado para fornecer esqueletos carbônicos para gliconeogênese.
4. Após 3 dias de inanição, aumento da cetogênese diminui proteólise.

Síntese de corpos cetônicos aumenta significativamente pois o Ciclo de Krebs está inibido pela depleção de oxalacetato (usado pela gliconeogênese)

5. A esta altura o cérebro também começa a utilizar corpos cetônicos
6. Após várias semanas de jejum, corpos cetônicos constituem o principal substrato energético do cérebro (AG não atravessa barreira hematoencefálica)





Estado realimentado:

1. Lipídeos são processados exatamente como quando do estado de saciedade normal
2. Fígado incialmente não absorve glicose sanguínea, e deixa essa para outros tecidos periféricos. Permanece em estado de gliconeogênese.
3. Utiliza essa glicose recém-sintetizada para repor seus estoques de glicogênio
4. Na medida em que os níveis de glicose sanguínea continuam a se elevar, agora sim o fígado começa a captar e processar esse excesso de glicose.

OBRIGADA!!!!