**EFEITO DAS TIAZOLIDINEDIONAS NA MODULAÇÃO DA RESISTÊNCIA À INSULINA.**

¹Fábio Dias Nogueira; ¹ Francisco David de Souza e Silva; ¹Débora Karine dos Santos Pacífico; 2Ana Klara Rodrigues Alves; 3Goreth Paerce de Sousa Silva.

¹Discente do curso de Medicina pelo Instituto Educacional do Vale do Parnaíba – IESVAP, Parnaíba-PI, Brasil.

2Acadêmica de Enfermagem da Universidade Estadual do Piauí (UESPI).

3Docente do curso de Medicina do Instituto Educacional do Vale do Parnaíba – IESVAP.

**INTRODUÇÃO:** Segundo a Federação Internacional de Diabetes (IDF), atualmente haveria no Brasil 14,3 milhões de pessoas com Diabetes mellitus tipo 2 (50% ainda sem diagnóstico), o que corresponderia à uma prevalência de 9,4 % (1 em cada 8 adultos), 30.990 crianças. A projeção para 2040 é de 23,2 milhões de casos.O Diabetes mellitus tipo 2 é uma doença poligênica, com forte herança familiar, cuja ocorrência tem contribuição significativa de fatores ambientais. O desenvolvimento e a perpetuação da hiperglicemia ocorrem concomitantemente com hiperglucagonemia, resistência dos tecidos periféricos à ação da insulina, aumento da produção hepática de glicose, disfunção incretínica e aumento da lipólise. As tiazolidinedionas (TZDs) ou glitazonas são fármacos que atuam diminuindo a resistência à insulina, sendo ligantes do receptor gama ativado por proliferador peroxissômico (PPAR-γ), que pertencem à superfamília de receptores nucleares de esteroides e hormônios tireoidianos. Os receptores PPAR-γ são encontrados nos tecidos insulinodependentes, como muscular, adiposo e hepático. Desse modo, modulam a expressão dos genes envolvidos no metabolismo dos lipídios e da glicose, na transdução de sinais de insulina, e na diferenciação dos adipócitos e dos outros tecidos e homeostase da glicose através da regulação da transcrição de muitos genes envolvidos nestes processos. **OBJETIVO:** Analisar através de uma revisão sistemática de literaturaa ação das tiazolidinedionas como potentes sensibilizadoras à insulina, redutoras do nível de HbA1c, além de melhorarem a doença hepática gordurosa não alcoólica/ esteatohepatite não alcoólica. **MÉTODOS** Trata-se de uma revisão sistemática de literatura, de caráter descritivo, realizada através das bases de dados ScienceDirect e Pubmed a partir do cruzamento entre os descritores, “esteatohepatite”, “peso”, “resistência à insulina” e “tiazolidinedionas. Neste estudo, foram selecionados 10 artigos, como critérios de inclusão forram selecionados artigos escritos na língua portuguesa, inglesa e espanhola, publicados entre os anos 2015 a 2019. Como critérios de exclusão, artigos publicados antes de 2015 e que não atendessem a temática central do estudo. **RESULTADOS:** Somando-se os artigos de acordo com cada descritor, encontrou-se que as TZDs, tal como a pioglitazona, são eficazes para o tratamento da resistência à insulina e diabetes tipo 2, melhorando a hiperglicemia, o metabolismo lipídico adverso, a pressão arterial e a redução duradoura do HbAc. As TZDs são agonistas totais de γ peroxissoma ativado pelo proliferador do receptor (PPAR- γ). Assim, aumentam a absorção de glicose pelo músculo esquelético e tecido adiposo, suprimindo a gliconeogênese hepática, sendo eficazes na redução da glicose no sangue.Dessa forma, o tecido adiposo disfuncional é caracterizado pelo aumento do fator de necrose tumoral α (TNF α) e pela produção de adipócitos com taxas melhoradas de lipólise. Recentemente, foi relatado que as propriedades de sensibilização à insulina de TZDs são atribuídos à sua capacidade para bloquear a cinase dependente da ciclina 5 (CDK5) ou quinase regulada por sinal extracelular (ERK) dependente da fosforilação do PPAR-y. Esse bloqueio leva à restauração de desregulação induzida por obesidade, incluindo a ativação das adiponectinas e adipocinas. Essa ação facilita a cascata de sinalização via PK 3, ou seja, modulando favoravelmente as ações glicopênicas e anabólicas nos tecidos adiposo e muscular. A lipólise aumenta a liberação de ácidos graxos livres, que podem continuar a ser ectopicamente armazenados no fígado, levando a esteatose e lipotoxicidade, progredindo para a hepatite não alcoólica (NASH) e cirrose. Grandes ensaios clínicos randomizados controlados relataram que esses fármacos melhoram a doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA), e no caso da pioglitazona, também a inflamação hepática e a uma extensão menor fibrose. Este alívio é provavelmente causado por efeitos no tecido adiposo, onde PPAR-γ ativado favorece a formação de tecido adiposo saudável impedindo desse modo desvio de lipídios em excesso para o fígado e a formação de adipócitos disfuncional. **CONCLUSÃO:** A Diabetes tipo II, uma pandemia atual, geralmente se desenvolve em indivíduos obesos e resistentes à insulina, com o aparecimento da disfunção das células β produtoras de insulina. O PPAR-γ é um fator de transcrição modulado por ligante amplamente expresso que governa a expressão de genes envolvidos na sensibilidade à insulina e metabolismo de lipídios e glicose. Agonistas sintéticos de PPARγ como as TZDs são usados ​​para tratar diabetes tipo 2. Existem fortes evidências de que preservam a função das células beta e causam redução duradoura da HbA1c. As glitazonas agem estimulando a diferenciação de adipócitos pequenos, que tem maior sensibilidade à insulina, e favorecendo a apoptose dos adipócitos maiores, que liberam ácidos graxos e secretam TNFα. Além disso, ocorre uma diminuição significativa da gordura hepática e da produção hepática de glicose.

**Palavras-chaves:** Esteatohepatite; Peso; Resistência à insulina; Tiazolidinedionas.