

MEDICINA DE PRECISÃO GENÉTICA EM OBESIDADE E DIABETES

Myllene Rodrigues Silva¹; Victor Bruno Dos Santos Teixeira¹; Cláudia Yamada Utagawa¹

¹Centro Universitário de Volta Redonda – UniFOA, Volta Redonda, RJ

RESUMO

A medicina de precisão promete personalizar tratamentos com base em dados genéticos para obesidade e diabetes, enfrentando desafios como falta de adesão e efeitos colaterais. O objetivo desse trabalho, foi compreender a aplicabilidade do uso de variantes genéticas na medicina de precisão para o tratamento da obesidade e diabetes. Foi realizada uma revisão sistemática baseada nas orientações do modelo PRISMA de 2009, com busca de artigos científicos, publicados no período de 2017 a 2023, nos bancos de dados PubMed, SciELO e Google Acadêmico utilizando os descritores “precision medicine” AND “obesity” e “precision medicine” AND “diabetes”. Foram obtidos 10 estudos sobre obesidade e 20 sobre diabetes. Os estudos apontaram os genes e suas respectivas proteínas: LEP (Leptina), LEPR (Receptor da Leptina), MC4R (receptor da melancortina-4), e POMC (proopiomelanocortina) como possíveis marcadores genéticos para a obesidade e os genes e suas respectivas proteínas: HNF4A (Fator Nuclear Hepatocito 4 Alfa), GCK (glucoquinase), HNF1A (HNF1 Homeobox A) e ABCC8 (Subfamília C da Cassete de Ligação ATP Membro 8) foram identificados como influentes para diabetes. Exemplos promissores incluem a perda de peso em pacientes com obesidade comum e deficiência de POMC, e a estabilização da glicemia nos pacientes com mutação em genes que resultam na Diabetes MODY, responsivos a sulfonilureia. Embora tenham sido encontrados no estudo, genes que possam ter potencial para nortear futuros tratamentos, ainda existe a necessidade de mais pesquisas para o desenvolvimento de intervenções terapêuticas eficazes em medicina de precisão.

Palavras-chaves: Obesidade. Diabetes. Medicina de precisão. Genes.

RESUMEN

La medicina de precisión promete personalizar tratamientos basados en datos genéticos para la obesidad y la diabetes, enfrentando desafíos como la falta de

adherencia y efectos secundarios. El objetivo de este trabajo fue entender la aplicabilidad del uso de variantes genéticas en la medicina de precisión para el tratamiento de la obesidad y la diabetes. Se realizó una revisión sistemática basada en las directrices del modelo PRISMA de 2009, buscando artículos científicos publicados entre 2017 y 2023 en las bases de datos PubMed, SciELO y Google Académico utilizando los descriptores "precision medicine" AND "obesity" y "precision medicine" AND "diabetes". Se identificaron 10 estudios sobre obesidad y 20 sobre diabetes. Los estudios señalaron genes y sus respectivas proteínas como posibles marcadores genéticos para la obesidad: LEP (Leptina), LEPR (Receptor de Leptina), MC4R (receptor de melanocortina-4), y POMC (proopiomelanocortina); y para la diabetes: HNF4A (Factor Nuclear Hepatocito 4 Alfa), GCK (glucocinasa), HNF1A (HNF1 Homeobox A) y ABCC8 (Subfamilia C de la Cassete de Unión a ATP Miembro 8). Ejemplos prometedores incluyen la pérdida de peso en pacientes con obesidad común y deficiencia de POMC, así como la estabilización de la glucemia en pacientes con mutaciones en genes que resultan en Diabetes MODY, responsivas a sulfonilurea. A pesar de haber identificado genes con potencial para guiar futuros tratamientos, aún se requiere más investigación para desarrollar intervenciones terapéuticas efectivas en medicina de precisión.

Palabras-clave: Obesidad. Diabetes. Medicina de precisión. Genes.

ABSTRACT

Precision medicine promises to customize treatments based on genetic data for obesity and diabetes, facing challenges such as lack of adherence and side effects. The aim of this study was to understand the applicability of using genetic variants in precision medicine for the treatment of obesity and diabetes. A systematic review was conducted following the PRISMA 2009 guidelines, searching for scientific articles published from 2017 to 2023 in PubMed, SciELO, and Google Scholar using the descriptors "precision medicine" AND "obesity" and "precision medicine" AND "diabetes". We found 10 studies on obesity and 20 on diabetes. The studies identified genes and their respective proteins such as LEP (Leptin), LEPR (Leptin Receptor), MC4R (melanocortin-4 receptor), and POMC (proopiomelanocortin) as potential genetic markers for obesity, and genes and their respective proteins like HNF4A (Hepatocyte Nuclear Factor 4 Alpha), GCK (glucokinase), HNF1A (HNF1 Homeobox

A), and ABCC8 (ATP-binding cassette subfamily C member 8) as influential for diabetes. Promising examples include weight loss in patients with common obesity and POMC deficiency, and glycemic stabilization in patients with mutations in genes causing MODY diabetes, responsive to sulfonylureas. Although the study identified genes with potential to guide future treatments, further research is still needed for the development of effective therapeutic interventions in precision medicine.

Keywords: Obesity. Diabetes. Precision Medicine. Genes.

1 INTRODUÇÃO

A medicina de precisão é uma abordagem inovadora que visa personalizar o tratamento médico com base nos dados coletados de um indivíduo, a fim de auxiliar na identificação de medicamentos ou procedimentos clínicos mais apropriados para aquele indivíduo específico (Soares, 2020). Esse método pode utilizar-se de características individuais como variabilidade genética para seu desfecho. Vários estudos têm proposto a análise dessa aplicação para condições prevalentes de agravos na saúde na população (König et al., 2017), como na obesidade e diabetes. Pesquisas têm demonstrado que fatores genéticos já são reconhecidos como contribuintes na amplificação de risco para essas condições (Goodarzi, 2018).

A relação da medicina de precisão com a obesidade e diabetes no que tange a prevenção e tratamento tem sido limitada até o momento, pois existem alguns desafios para sua implementação na prática clínica. Há ainda lacunas de conhecimento em relação ao que se estuda na medicina de precisão e a evidência científica que convalidaria sua aplicabilidade (Hurtado et al., 2021).

A obesidade, segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), é uma doença caracterizada pelo acúmulo excessivo de gordura corporal, que resulta em prejuízos à saúde. Dessa forma, uma pessoa é considerada obesa quando seu Índice de Massa Corporal (IMC) é maior ou igual a 30 kg/m², sendo que a faixa de peso normal varia entre 18,5 e 24,9 kg/m² (Alves, 2022). Dados mostram que mais de 1 bilhão de pessoas no mundo são obesas, sendo que 650 milhões são adultos, 340 milhões são adolescentes e 39 milhões são crianças (ISMEP, 2022).

De acordo com a Pesquisa de Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico do Ministério da Saúde (VIGITEL), a frequência de obesidade é semelhante em homens e mulheres. Nestas, a obesidade diminui com o aumento da escolaridade. No Brasil, essa doença crônica aumentou 72% nos últimos treze anos, passando de 11,8% em 2006 para 20,3% em 2019 (ABESO, 2019).

A obesidade pode desencadear ou agravar outras doenças, sendo as principais: doença renal, osteoartrite, câncer, diabetes mellitus, apneia do sono, doenças psiquiátricas, doença do trato digestório, hipertensão e doenças cardiovasculares (Youdim, 2021).

O tratamento da obesidade tem apresentado alguns insucessos por falta de adesão do paciente, falhas no acompanhamento profissional e desistência por efeitos colaterais da medicação, tornando-o desafiador (Oliveira et al., 2020).

Em relação ao diabetes, de acordo com as Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes, sua etiopatogenia abrange os seguintes tipos: Diabetes Tipo 1 (DM1), que se caracteriza pela destruição autoimune das células beta do pâncreas, resultando em deficiência absoluta de insulina; Diabetes Tipo 2 (DM2), associado à resistência à insulina e disfunção das células beta; Diabetes Gestacional (DMG), que ocorre durante a gravidez e geralmente se resolve após o parto e outros tipos de Diabetes como as formas monogênicas (MODY), secundárias a outras condições e formas raras (Costa et al., 2017; Rodacki et al., 2022).

Dados da Federação Internacional de Diabetes revelam que, em 2021, aproximadamente 537 milhões de adultos entre 20 e 79 anos vivem com diabetes (International diabetes federation, 2022). De acordo com o Atlas do Diabetes da Federação Internacional de Diabetes, o Brasil ocupa a quinta posição em incidência de diabetes no mundo, com 16,8 milhões de adultos afetados (Alves, 2021).

A diabetes não tratada pode incorrer em complicações clínicas graves e irreversíveis como neuropatia diabética, problemas arteriais, amputações, doença renal, “pé diabético”, glaucoma, catarata, retinopatia, hipersensibilidade da pele, alterações de humor, ansiedade, depressão, disfunção erétil e problemas de ejaculação (Brutsaert, 2020).

Diversos problemas influenciam na efetividade do tratamento da diabetes, dentre elas: a dificuldade cotidiana que a doença causa, mudança de hábitos alimentares, prática regular de atividade física, questões emocionais, efeito colateral da medicação, dificuldade financeira (Suplici et al., 2021). No que diz respeito à medicina de precisão, existe uma variedade de etapas terapêuticas disponíveis para o sucesso do tratamento, a exemplo do monitoramento de glicose, educação do paciente e intervenção no estilo de vida, tratamentos medicamentosos direcionados a complicações específicas. (Chung et al., 2020).

O objetivo desse trabalho, portanto, foi compreender a aplicabilidade do uso de variantes genéticas na medicina de precisão para o tratamento da obesidade e diabetes. Como objetivos específicos pretendeu-se verificar se há marcadores

genéticos na obesidade e na diabetes que possam ser eficientes para medicina de precisão e verificar se já existe aplicação e acesso aos tratamentos de medicina de precisão genética para a obesidade e diabetes atualmente.

A implementação da medicina de precisão na prática clínica apresenta ainda vários desafios, entretanto, isso também permitiu tratamentos individualizados por meio de coleta de dados obtidos de amostras biológicas, imagens digitais e outros dados convencionais de registros médicos (Severin et al., 2019).

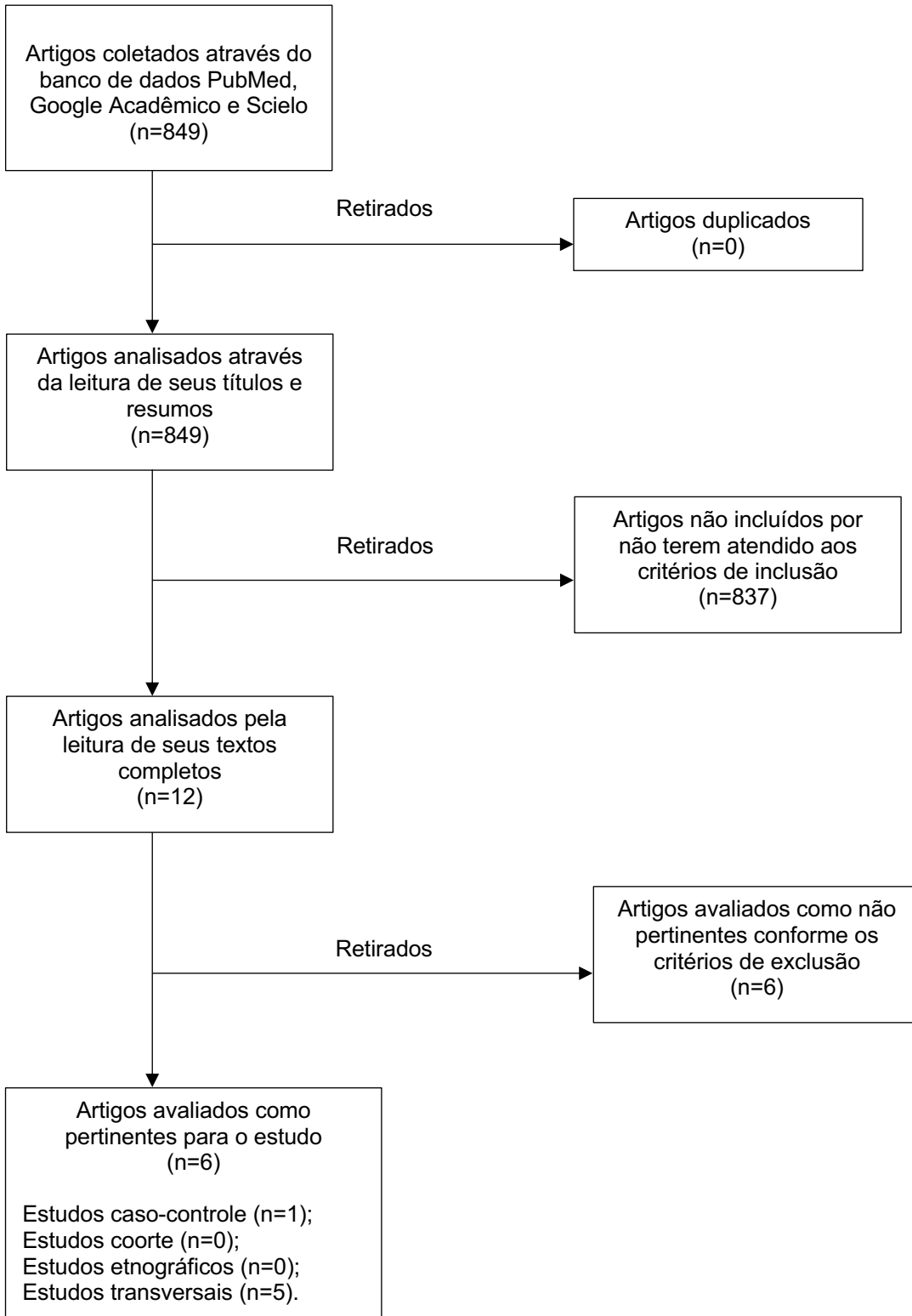
Dessa forma, novas pesquisas são necessárias para compreensão do atual cenário da medicina de precisão em condições de agravo prevalentes na população, como na obesidade e diabetes.

2 METODOLOGIA

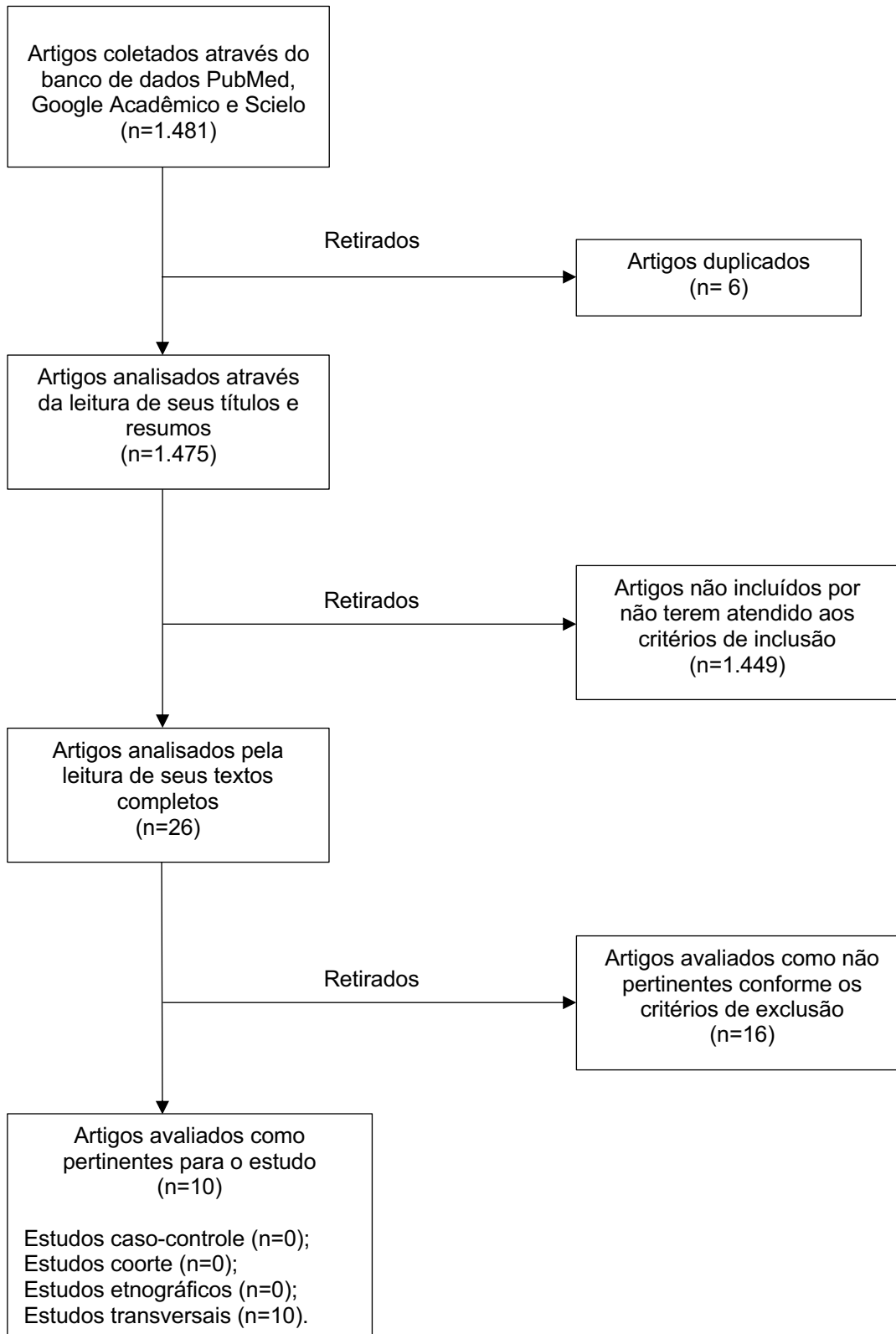
Foi realizada uma revisão sistemática com base nas orientações estabelecidas pelo modelo PRISMA de 2009, possibilitada pela busca de artigos científicos, publicados no período de 01/01/2017 a 30/06/2023, nos bancos de dados PubMed, SciELO e Google Acadêmico utilizando os descritores “precision medicine” AND “obesity” e “precision medicine” AND “diabetes”. Os critérios de inclusão foram estudos observacionais que abordassem marcadores genéticos para obesidade e diabetes que tenham aplicabilidade para medicina de precisão. Os critérios de exclusão foram relatos de casos e série de casos. Os artigos inicialmente foram avaliados pelo seu título e resumo, e estudos sem relação com o tema foram excluídos. Foram obtidos resultados por meio do método PRISMA (Principais Itens para Relatar Revisões sistemáticas e Meta-análises) facilitador do relato transparente e completo da terminologia de revisões sistemáticas - no qual foram realizados uma seleção de artigos, retirando as literaturas duplicadas e utilizando os critérios de inclusão e exclusão (Page et al., 2020).

3 RESULTADOS

Para a pesquisa sobre obesidade, foram obtidos cinco estudos transversais e um estudo de caso-controle, e na diabetes dez estudos transversais.

a. Obesidade

Fonte: os autores, 2024.

b. Diabetes

Fonte: os autores, 2024.

Os quadros 1 e 2 listam os artigos coletados classificados por tipo de estudo, de acordo com o tema obesidade e diabetes, respectivamente.

Quadro 1 – Obesidade e medicina de precisão.

Obesidade	Tipos de Estudo
Cifuentes et al., 2021	Transversal
Hurtado et al., 2021	Transversal
Ling et al., 2019	Transversal
Oliveira et al., 2020	Caso-controle
Rohde et al., 2019	Transversal
Severin et al., 2019	Transversal

Fonte: os autores, 2024.

Quadro 2 – Diabetes e medicina de precisão.

Diabetes	Tipos de Estudo
Brutsaert, 2020	Transversal
Chung et al, 2020	Transversal
Costa et al., 2017	Transversal
Florez et al, 2022	Transversal
International diabetes federation, 2022	Transversal
National library of medicine, 2021	Transversal
Rodacki et al, 2022	Transversal
Suplici et al, 2021	Transversal
Xie et al, 2018	Transversal
Zhang et al, 2021	Transversal

Fonte: os autores, 2024.

Os quadros 3 e 4 mostram a relação dos genes que influenciam tanto em obesidade quanto em diabetes, respectivamente, correlacionando sua função e aplicabilidade.

Quadro 3 - Função e aplicabilidade de genes/proteínas relacionadas à obesidade e medicina de precisão.

(continua)

Gene	Proteína e Função	Aplicabilidade	
		Pontos positivos	Pontos negativos
LEP	A leptina é uma proteína secretada pelo tecido adiposo que interfere na regulação do peso corporal suprimindo o apetite (Youdim, 2021).	Promove a perda de peso em paciente com deficiência de leptina e POMC (Hurtado, 2021).	Em casos de obesidade comum, o tratamento com a LEP se mostrou variável (Goodarzi, 2018).
LEPR	O receptor da leptina regula o peso corporal através da expressão gênica do tecido adiposos, IMC, traços lipídicos, glicose e níveis de insulina (Ling et al., 2019) (National library of medicine, 2021).	Interfere na progressão da obesidade pelo seu efeito nas características metabólicas, incluindo IMC e HbA1 e nos níveis alterados de metilação do DNA (Ling et al., 2019).	Se mostra ineficaz quando relacionado com certos defeitos genéticos associados a obesidade, dessa forma não pode ser utilizado em todos os métodos. (Cifuentes et al., 2021).
MC4R	O receptor da melancortina-4 está relacionado a múltiplas adiposidades” (Rohde et al., 2019).	Indivíduos com mutações no LEPR utilizaram setmelanotide, um agonista MC4R, para tratar obesidade grave e prevenir o aumento de doenças relacionadas, mostrando eficácia contra essa comorbidade. (Goodarzi, 2018; Rohde et al., 2019).	Os resultados são seletivos a pacientes com alterações no LEPR, não abrangido outros defeitos genéticos (Ling et al., 2019).

(conclusão)

Gene	Proteína e Função	Aplicabilidade	
		Pontos positivos	Pontos negativos
POMC	A proopiomelanocortina está relacionada com a regulação da homeostase energética mediada pela via leptina-melanocortina. (Rohde et al., 2019).	Ameniza os sintomas resultantes da sinalização prejudicada da leptina, que interfere positivamente no tratamento da obesidade (Goodarzi, 2018).	Os marcadores genéticos não preenchem os critérios de biomarcadores adequados, quando comparados a precisão das drogas disponíveis até agora (Rohde et al., 2019).

Fonte: os autores, 2024.

Quadro 4 - Função e aplicabilidade de genes/proteínas relacionadas à diabetes e medicina de precisão.

(continua)

Gene	Proteína e Função	Aplicabilidade	
		Pontos positivos	Pontos negativos
HNF1A	A HNF1 homeobox A regula a produção da proteína: fator nuclear 1 alfa dos hepatócitos (HNF-1 α) (National library of medicine, 2021). Quando mutado, está relacionado às manifestações da MODY3 (Maturity - Onset diabetes of the young type 3).	Pacientes com esse subtipo genético têm uma resposta agudamente redutora dos níveis de glicose quando em contato com sulfoniluréia (Chung et al., 2020).	Necessita de um diagnóstico extremamente preciso, não podendo ser detectado apenas por história clínica (Chung et al., 2020).
		Auxilia na triagem de membros familiares, impedindo que o diagnóstico tardio aconteça e prejudique o controle glicêmico (Xie et al., 2018).	Dispõem de barreiras terapêuticas, pois os pacientes apresentam uma hipersensibilidade a sulfoniluréia (Xie et al., 2018).
HNF4A	A produção do fator nuclear hepatócito 4 alfa (HNF-4 α) regula genes envolvidos no processo neoglicogênico hepático e no metabolismo lipídico. (National library of medicine, 2021). Quando mutado, está relacionado à MODY1.		

(conclusão)

Gene	Proteína e Função	Aplicabilidade	
		Pontos positivos	Pontos negativos
ABCC8	A Subfamília C da Cassete de Ligação ATP Membro 8 faz a “produção da proteína do receptor 1 da sulfoniluréia (SUR1)” (National library of medicine, 2021). Quando mutado, está relacionado à MODY12.	O tratamento com sulfoniluréis para pacientes com variantes deste provou ser eficaz para o controle glicêmico de curto e longo prazo, além de solucionar as características do sistema nervoso central (Zhang et al., 2021).	O teste genético é restrito a pacientes com alta suspeita de diabetes monogênico (Zhang et al., 2021).
GCK	A glucoquinase “fornece orientações para a síntese da proteína conhecida como glicoquinase” (National library of medicine, 2021).	Quando mutado, está relacionado à MODY2. O tratamento de precisão pode resultar na suspensão de medicamentos desnecessários (Chung et al., 2020).	É necessário não só a medicação personalizada para este paciente, mas também uma mudança de consciência, que é muitas vezes reconhecido como o maior impedimento (Xie et al., 2018).

Fonte: os autores, 2024.

4 DISCUSSÃO

Foi verificado na literatura que existem genes que influenciam positivamente nas comorbidades de obesidade e diabetes. Em relação à obesidade, estudos apontam alguns genes como influenciadores no ganho e perda de peso corporal: o gene da LEP (leptina), o gene LEPR (receptor de leptina), o gene MC4R (receptor de melanocortina 4) e o gene POMC (pró-opiomelanocortina).

O LEP, codifica uma proteína produzida pelo tecido adiposo, que desempenha um papel crucial na regulação do peso corporal ao comunicar ao cérebro aos níveis de gordura armazenada. Em indivíduos eutróficos a LEP tende a suprimir o apetite; contudo, em níveis elevados, está correlacionada com uma maior adiposidade. Foi observado também que ocorre uma redução dos níveis de leptina durante a fase de perda de peso, desencadeando sinais de fome no cérebro (Youdim, 2021).

Ademais, estudos com a LEP recombinante e o setmelanotide, um agonista do receptor de melanocortina-4, têm demonstrado resultados significativos na redução de peso em pacientes com deficiência de leptina ou POMC. Entretanto, o uso de leptina no tratamento da obesidade comum tem apresentado respostas variáveis, embora em determinadas circunstâncias possa resultar em perda de peso comparável à obtida com medicamentos convencionais (Goodarzi, 2018) (Hurtado A et al., 2021).

Dessa forma, deixa claro que além da genética outros elementos como fatores ambientais e estilo de vida desempenham um papel significativo na determinação do grau de obesidade (Severin et al., 2019).

Destaca-se também o tratamento isolado com leptina humana recombinante, uma vez que esta tem sido eficaz na redução dos sintomas resultantes da sinalização prejudicada da leptina, evidenciando a importância dessa via no controle do peso corporal (Goodarzi, 2018).

A regulação do peso corporal é um processo auxiliado também pelo gene receptor da leptina (LEPR), IMC, traços lipídicos, glicose e níveis de insulina. Dessa forma, ratifica-se que essas variantes genéticas exercem seu efeito nas características metabólicas por meio de níveis alterados de metilação do DNA (Ling et al., 2019).

O MC4R, um gene relacionado à obesidade, demonstra uma característica notável de ser um "loci para múltiplas adiposidades". Indivíduos com mutações no gene receptor da leptina têm sido tratados com sucesso utilizando o MC4R para obesidade grave.

Outrossim, o gene POMC se destaca pela função relacionado à regulação da homeostase energética mediada pela via leptina-melanocortina (Rohde et al., 2019). Em nível molecular, a leptina estimula neurônios que expressam POMC, cujo produto genético promove a produção do hormônio estimulador de alfa-melanócitos (α -MSH) e a ligação ao receptor melanocortina 4 (MC4R). Mutações nestes genes POMC, α -MSH e MC4R; estão associadas à obesidade grave justamente por sua relevância fisiológica (Rohde et al., 2019).

Portanto, a medicina de precisão apesar de frequentemente associada a intervenções clínicas personalizadas conforme a genética individual do paciente, também deve-se considerar crucial o fator ambiental e o estilo de vida. Reconhecendo que além da predisposição genética, outros elementos influenciam o grau de obesidade (Severin et al., 2019).

Pesquisas também apontam a importância de outros genes específicos para o desenvolvimento de diabetes. Atualmente estes têm se destacado os genes HNF4A (MODY1), GCK (MODY2), HNF1A (MODY3), ABCC8 (MODY12).

O gene HNF4A (MODY1) desempenha um papel crucial na regulação gênica e na produção da proteína 4 alfa dos hepatócitos (HNF-4 α), contribuindo para a homeostase glicêmica e outras funções metabólicas (National library of medicine, 2021). A mutação nesse gene está relacionada com o MODY1.

Tal gene auxilia na triagem de membros da família contribuindo para o diagnóstico precoce de distúrbios relacionados ao gene HNF-4 α . Isso é fundamental, pois tal prevenção pode facilitar o tratamento de forma mais eficaz e com menos complicações quando comparado com familiares diagnosticados tardiamente, além de auxiliar pacientes já portadores da doença com a troca da medicação para a classe das sulfoniluréias. Dado que esses indivíduos podem enfrentar dificuldades no controle glicêmico e outros distúrbios metabólicos, tornando o tratamento mais desafiador (Xie et al., 2018).

Já em relação ao gene HNF1A (MODY3), ele é responsável por fornecer instruções para a produção de uma proteína crucial chamada: fator nuclear 1 alfa dos hepatócitos (HNF-1 α). Esta desempenha um papel fundamental na regulação da glicose no organismo. Pacientes com a mutação do gene apresentam a MODY3, podendo ser diagnosticados por teste molecular que identifica o subtipo molecular específico do paciente, podendo apresentar uma resposta aguda aos efeitos redutores da glicose das sulfoniluréias (Chung et al., 2020).

O gene ABCC8 codifica a proteína do receptor 1 da sulfoniluréia (SUR1) (National library of medicine, 2021). Este gene se destacou positivamente, pois o tratamento do diabetes através de sulfoniluréias em doses elevadas se mostrou seguro e eficaz para o controle glicêmico a curto e longo prazo, além de mitigar as manifestações do sistema nervoso central (SNC). No entanto, não é possível oferecer testes genéticos a todos os pacientes com diabetes, ficando restrito apenas aos pacientes com alta suspeita de diabetes monogênico (Zhang et al., 2021).

Por fim o gene GCK regula a síntese da proteína glicoquinase. Ao ser usado no tratamento de precisão pode ajudar na descontinuação de medicamentos desnecessários, de maneira que indivíduos relacionados com mutações nesse gene (MODY2) permaneçam com os níveis de glicose estáveis na maior parte do tempo

(Chung et al., 2020) (National library of medicine, 2021). Entretanto, também é necessária uma mudança de mentalidade do paciente, pois a junção com outras variantes genéticas e fatores de estilo de vida pode prejudicar a função das células beta e aumentar o risco de complicações a longo prazo (Xie et al., 2018).

5 CONCLUSÃO

O presente estudo visou compreender a viabilidade da utilização de variantes genéticas na medicina de precisão para o tratamento de obesidade e diabetes. Dentre os objetivos específicos, destacou-se a avaliação de marcadores genéticos associados a essas condições, visando identificar sua eficácia potencial na prática da medicina de precisão. Embora tenham sido identificados alguns marcadores relevantes, persistem lacunas significativas no conhecimento que demandam investigações adicionais.

No contexto da aplicação da medicina de precisão, observam-se exemplos promissores, como a utilização do gene da Leptina (LEP) em pacientes com obesidade comum e deficiência de POMC, resultando em perda de peso significativa. Da mesma forma, o gene GCK-MODY tem sido empregado na gestão da diabetes, permitindo a suspensão de medicamentos desnecessários e a estabilização da glicemia ao longo do tempo.

Conclui-se que os objetivos propostos foram alcançados e contribuíram para o acúmulo de conhecimento nessa área. No entanto, os desafios enfrentados durante o estudo ressaltam a necessidade contínua de investigações mais aprofundadas, a fim de desenvolver intervenções terapêuticas eficazes que atendam às demandas da medicina de precisão.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABESO. **Mapa da Obesidade**. Abeso. Disponível em: <<https://abeso.org.br/obesidade-e-sindrome-metabolica/mapa-da-obesidade/>>. Acesso em: 15 Out 2022.

ALVES. **04/3 – Dia Mundial da Obesidade**. Biblioteca Virtual em Saúde MS. Disponível em: <<https://bvsmms.saude.gov.br/04-3-dia-mundial-da-obesidade/>>. Acesso em: 27 Set 2022.

ALVES B. **26/6 – Dia Nacional do Diabetes**. Biblioteca Virtual em Saúde MS. Disponível em: <<https://bvsmms.saude.gov.br/26-6-dia-nacional-do-diabetes-4/>>. Acesso em: 15 Out 2022.

BRUTSAERT EF. **Complicações do diabetes mellitus - Distúrbios endócrinos e metabólicos - Manuais MSD edição para profissionais**. Manuais MSD. Disponível em: <<https://www.msmanuals.com/pt-br/profissional/dist%C3%BArbios-end%C3%B3crinos-e-metab%C3%B3licos/diabetes-melito-e-dist%C3%BArbios-do-metabolismo-de-carboidratos/complica%C3%A7%C3%B5es-do-diabetes-mellitus>>. Acesso em: 12 Out 2022.

CHUNG, Wendy K.; ERION, Karel; FLOREZ, Jose C.; *et al.* **Precision Medicine in Diabetes: A Consensus Report From the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD)**. *Diabetes Care*, v. 43, n. 7, p. 1617–1635, 2020.

CIFUENTES, Lizeth; HURTADO A, Maria Daniela; ECKEL-PASSOW, Jeanette; *et al.* **Precision Medicine for Obesity**. *Digestive Disease Interventions*, v. 05, n. 03, p. 239–248, 2021.

COSTA, Amine Farias; FLOR, Luísa Sorio; CAMPOS, Mônica Rodrigues; *et al.* **Carga do diabetes mellitus tipo 2 no Brasil**. *Cadernos de Saúde Pública*, v. 33, n. 2, 2017.

GOODARZI, Mark O. **Genetics of obesity: what genetic association studies have taught us about the biology of obesity and its complications**. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, v. 6, n. 3, p. 223–236, 2018.

HURTADO A, Maria Daniela; ACOSTA, Andres. **Precision Medicine and Obesity**. *Gastroenterology Clinics of North America*, v. 50, n. 1, p. 127–139, 2021.

INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION. **Diabetes Facts and Figures**. International Diabetes Federation. Disponível em: <<https://www.idf.org/aboutdiabetes/what-is-diabetes/facts-figures.html>>. Acesso em: 22 Out 2022.

ISMEP. **Dia Mundial da Obesidade 2022: acelerar ação para acabar com a obesidade**. ISMEP - Instituto Santa Marta de Ensino e Pesquisa. Disponível em: <<https://www.ismep.com.br/dia-mundial-da-obesidade-2022-acelerar-acao-para-acabar-com-a-obesidade/>>. Acesso em: 27 Set 2022.

KÖNIG, Inke R.; FUCHS, Oliver; HANSEN, Gesine; *et al.* **What is precision medicine?** *European Respiratory Journal*, v. 50, n. 4, p. 1700391, 2017.

LING, Charlotte; RÖNN, Tina. **Epigenetics in Human Obesity and Type 2 Diabetes**. *Cell Metabolism*, v. 29, n. 5, p. 1028–1044, 2019.

NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE. **HNF1A gene: MedlinePlus Genetics**. NIH. Disponível em: <<https://medlineplus.gov/genetics/gene/hnf1a/>>. Acesso em: 23 Out 2023.

OLIVEIRA G, Silva D. **Sucessos E Insucessos No Tratamento Para Obesidade: Percepção Dos Atores**. Revista Intelecto. 2020 Sep 3;3(2596–0806):1–13.

PAGE, Matthew J; MCKENZIE, Joanne E; BOSSUYT, Patrick M; *et al.* **Updating guidance for reporting systematic reviews: development of the PRISMA 2020 statement**. Journal of Clinical Epidemiology, v. 134, p. 103–112, 2021.

RODACKI, Melanie; TELES, Milena; GABBAY, Monica; *et al.* **Classificação do diabetes**. In: Diretriz Oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes. [s.l.]: Conectando Pessoas, 2022. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.29327/557753.2022-1>>. Acesso em: 22 Out 2022.

ROHDE, Kerstin; KELLER, Maria; LA COUR POULSEN, Lars; *et al.* **Genetics and epigenetics in obesity**. Metabolism, v. 92, p. 37–50, 2019.

SEVERIN, Richard; SABBAHI, Ahmad; MAHMOUD, Abeer M.; *et al.* **Precision Medicine in Weight Loss and Healthy Living**. Progress in Cardiovascular Diseases, v. 62, n. 1, p. 15–20, 2019.

SOARES, Bruno. **Medicina Personalizada**. Revista de Ciência Elementar, v. 8, n. 4, 2020.

SUPLICI, Samara Eliane Rabelo; MEIRELLES, Betina Hörner Schindwein; SILVA, Denise Maria Guerreiro Vieira da; *et al.* **Adesão ao autocuidado de pessoas com Diabetes Mellitus na Atenção Primária: estudo de método misto**. Escola Anna Nery, v. 25, n. 5, 2021.

XIE, Fangying; CHAN, Juliana CN; MA, Ronald CW. **Precision medicine in diabetes prevention, classification and management**. Journal of Diabetes Investigation, v. 9, n. 5, p. 998–1015, 2018.

YOUDIM a. **Obesidade - Distúrbios nutricionais - Manuais MSD edição para profissionais**. Manuais MSD. Disponível em: <<https://www.msmanuals.com/pt-br/profissional/dist%C3%BArbios-nutricionais/obesidade-e-s%C3%ADndrome-metab%C3%B3lica/obesidade>>. Acesso em: 12 Out 2022.

ZHANG, Haichen; COLCLOUGH, Kevin; GLOYN, Anna L.; *et al.* **Monogenic diabetes: a gateway to precision medicine in diabetes**. Journal of Clinical Investigation, v. 131, n. 3, 2021.