

Medicina de precisão genética em obesidade e diabetes

Genetic precision medicine in obesity and diabetes

- ¹ Myllene Rodrigues Silva  
- ² Victor Bruno dos Santos Teixeira  
- ³ Claudia Yamada Utgawa  

- 1 Centro Universitário de Volta Redonda
2 Centro Universitário de Volta Redonda
3 Centro Universitário de Volta Redonda

RESUMO

A medicina de precisão surge como uma abordagem promissora, individualizando tratamentos com base em dados genéticos para obesidade e diabetes, desafiada por complexidades como falta de adesão e efeitos colaterais. A obesidade e o diabetes vêm ganhando destaque por serem condições de saúde que afetam muitas pessoas e estão associadas a várias doenças. O objetivo deste 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, com busca de artigos científicos publicados no período de 2017 a 2023, nos bancos de dados PubMed, SciELO e Google Acadêmico, utilizando-se 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 LEP, LEPR, MC4R, e POMC como possíveis marcadores genéticos para a obesidade e os genes HNF4A, GCK, HNF1A e ABCC8 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 à 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-chave

Obesidade. Diabetes. Medicina de precisão. Genes.

ABSTRACT

Precision medicine emerges as a promising approach, individualizing treatments based on genetic data for obesity and diabetes, challenged by complexities such as lack of adherence and side effects. Obesity and diabetes have been gaining prominence as health conditions affecting many people and are associated with various diseases. 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 based on the PRISMA model, searching for scientific articles published from 2017 to 2023 in the PubMed, SciELO, and Google Scholar databases using the keywords “precision medicine” and “obesity” and “precision medicine” and “diabetes”. Ten studies on obesity and twenty on diabetes were obtained. The studies identified the genes LEP, LEPR, MC4R, and POMC as possible genetic markers for obesity, and the genes HNF4A, GCK, HNF1A, and ABCC8 were identified as influential for diabetes. Promising examples include weight loss patients with common obesity and POMC deficiency, and glycemic stabilization in patients with mutations in genes resulting in MODY diabetes, responsive to sulfonylurea. Although genes with potential for guiding future treatments were found in the study, there is still a need for further research 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 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 à prevenção e tratamento, tem sido limitada até o momento, pois há 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 entre 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 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).

O diabetes não tratado 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 do diabetes, dentre eles: 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 e tratamentos medicamentosos direcionados a complicações específicas. (Chung *et al.*, 2020).

O objetivo deste 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 no 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 a compreensão do atual cenário da medicina de precisão em condições de agravo prevalentes na população, como na obesidade e diabetes.

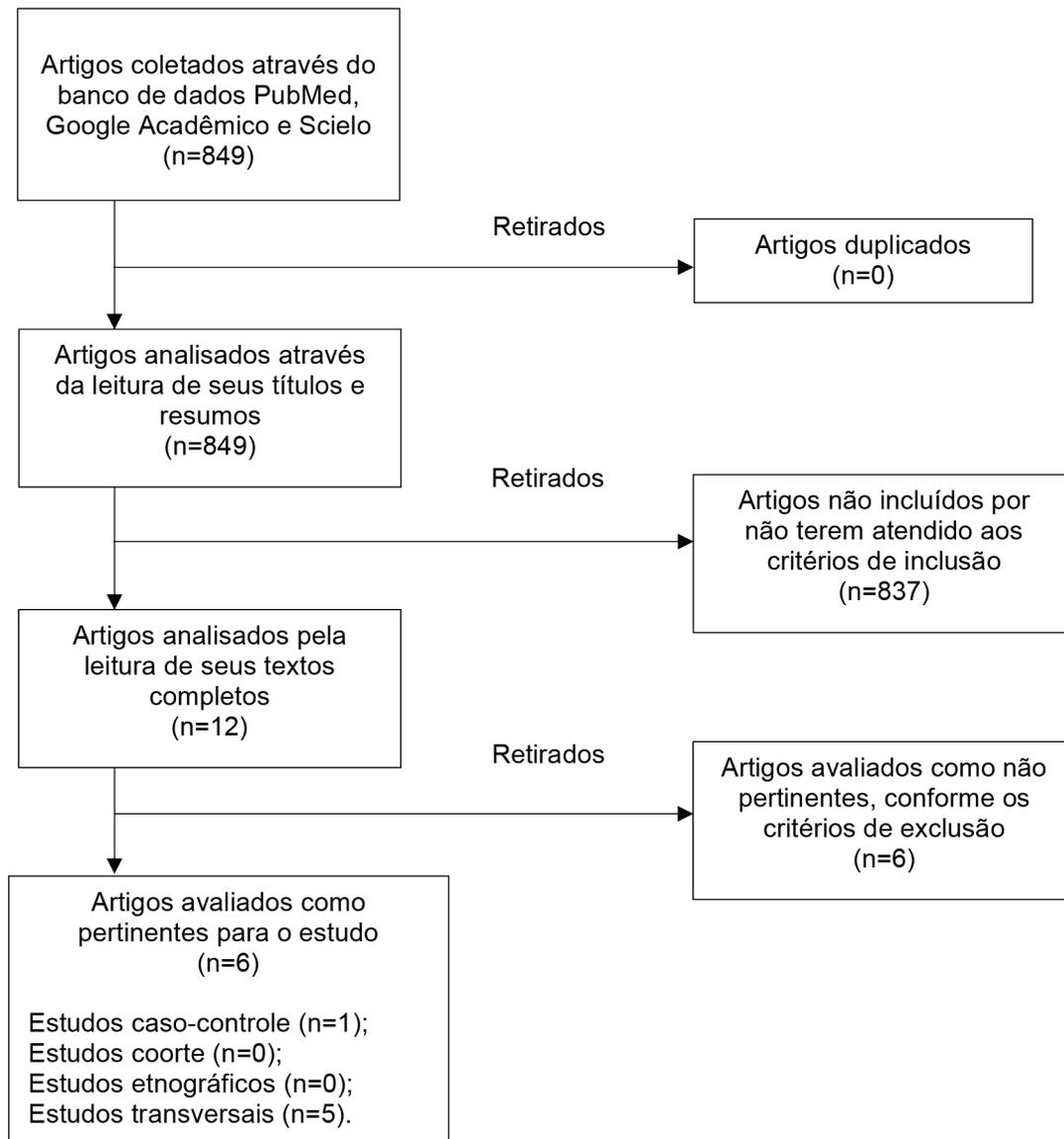
2 METODOLOGIA

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-se 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, selecionando-se os artigos e retirando-se as literaturas duplicadas, a partir dos critérios de inclusão e exclusão (Page *et al.*, 2020).

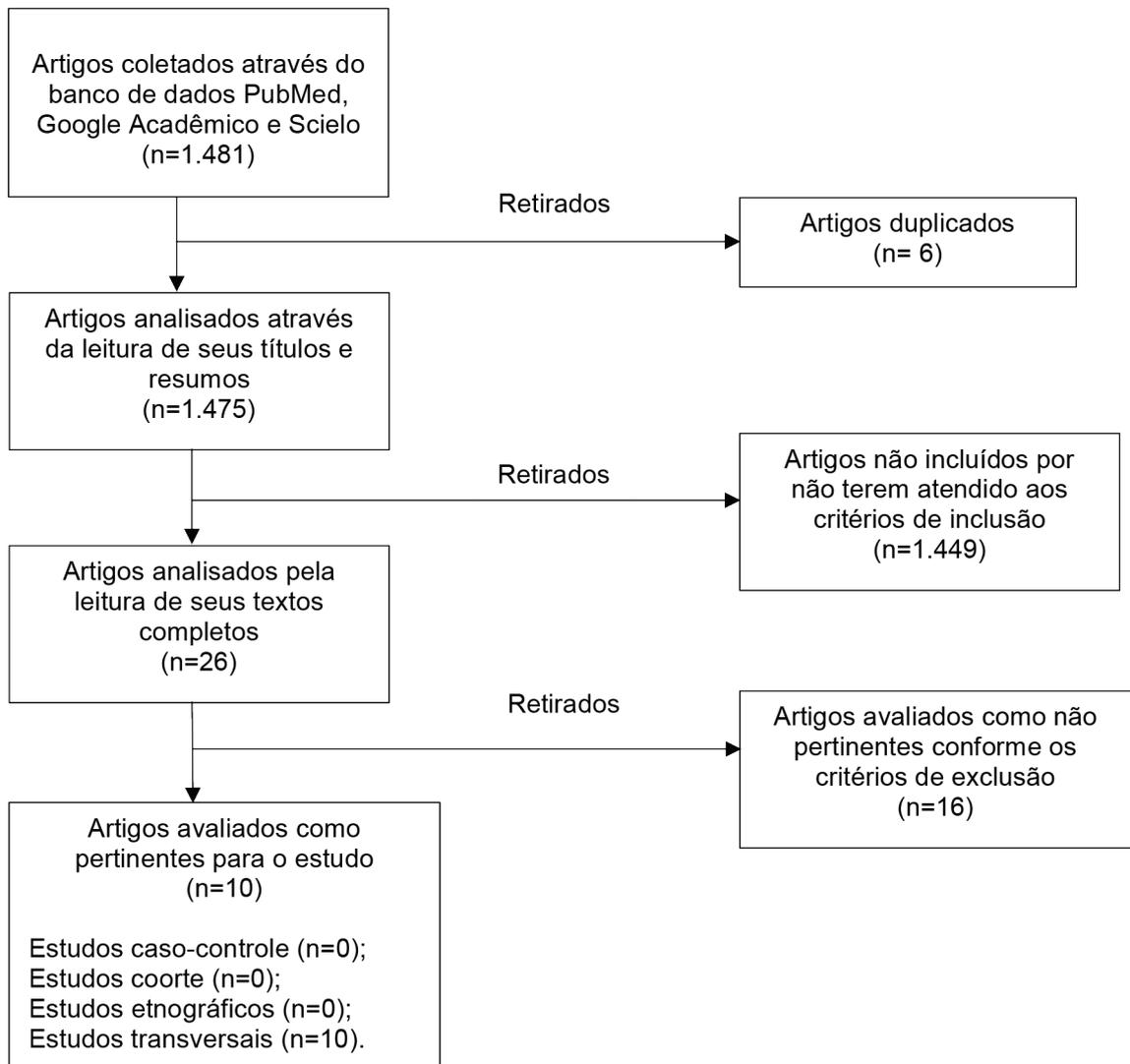
3 RESULTADOS

Para a pesquisa sobre obesidade, foram obtidos cinco estudos transversais e um estudo de caso-controle; e no diabetes, dez estudos transversais.

a. Obesidade



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 <i>et al.</i> , 2021	Transversal
Hurtado <i>et al.</i> , 2021	Transversal
Ling <i>et al.</i> , 2019	Transversal
Oliveira <i>et al.</i> , 2020	Caso-controle
Rohde <i>et al.</i> , 2019	Transversal
Severin <i>et al.</i> , 2019	Transversal

Fonte: os autores, 2024.

Quadro 2 – Diabetes e medicina de precisão.

Diabetes	Tipos de Estudo
Brutsaert, 2020	Transversal
Chung <i>et al.</i> , 2020	Transversal
Costa <i>et al.</i> , 2017	Transversal
Florez <i>et al.</i> , 2022	Transversal
International Diabetes Federation, 2022	Transversal
National Library of Medicine, 2021	Transversal
Rodacki <i>et al.</i> , 2022	Transversal
Suplici <i>et al.</i> , 2021	Transversal
Xie <i>et al.</i> , 2018	Transversal
Zhang <i>et al.</i> , 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.

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).
		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).	Mostra-se ineficaz, quando relacionado com certos defeitos genéticos associados à obesidade. Dessa forma, não pode ser utilizado em todos os métodos (Cifuentes et al., 2021).
LEPR	O receptor da leptina regula o peso corporal através da expressão gênica do tecido adiposo, IMC, traços lipídicos, glicose e níveis de insulina (Ling et al., 2019) (National Library of Medicine, 2021).		

(conclusão)

Gene	Proteína e Função	Aplicabilidade	
		Pontos positivos	Pontos negativos
MC4R	O receptor da melancortina-4 está relacionado a múltiplas adiposidades (Rohde et al., 2019).	Indivíduos com mutações no LEPR utilizaram setmelanotida, 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 abrangendo outros defeitos genéticos (Ling 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 à precisão das drogas disponíveis até agora (Rohde et al., 2019).
POMC	A proopiomelanocortina está relacionada com a regulação da homeostase energética mediada pela via leptina-melanocortina (Rohde et al., 2019).		

Fonte: os autores, 2024.

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

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, resulta em 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 sulfonilureia (Chung et al., 2020).	Necessita de um diagnóstico extremamente preciso, não podendo ser detectado apenas por história clínica (Chung et al., 2020).

(conclusão)

Gene	Proteína e Função	Aplicabilidade	
		Pontos positivos	Pontos negativos
HNF4A	A produção do fator nuclear hepatócito 4 alfa (HNF-4α) regula genes envolvidos no processo neoglicogênico hepático e no metabolismo lipídico (National Library of Medicine, 2021).	Auxilia na triagem de membros familiares, impedindo que o diagnóstico tardio aconteça e prejudique o controle glicêmico (Xie <i>et al.</i> , 2018).	Dispõem de barreiras terapêuticas, pois os pacientes apresentam uma hipersensibilidade à sulfonilureia (Xie <i>et al.</i> , 2018).
	Quando mutado, está relacionado à MODY1.		
ABCC8	A Subfamília C da Cassete de Ligação ATP Membro 8 faz a "produção da proteína do receptor 1 da sulfonilureia (SUR1)" (National Library of Medicine, 2021).	O tratamento com sulfonilureias 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 <i>et al.</i> , 2021).	O teste genético é restrito a pacientes com alta suspeita de diabetes monogênico (Zhang <i>et al.</i> , 2021).
	Quando mutado, está relacionado à MODY12.		
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 <i>et al.</i> , 2020).	É necessário não só a medicação personalizada para esse paciente, mas também uma mudança de consciência, que, muitas vezes, é reconhecido como o maior impedimento (Xie <i>et al.</i> , 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 os 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 decorrentes da sinalização ineficaz 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-se 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 nesses 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 considerar crucial o fator ambiental e o estilo de vida, reconhecendo-se 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, esses 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 sulfonilureias, 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 denominada fator nuclear 1 alfa dos hepatócitos (HNF-1 α), que 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, apresentando resposta aguda aos efeitos redutores da glicose das sulfonilureias (Chung *et al.*, 2020).

O gene ABCC8 codifica a proteína do receptor 1 da sulfonilureia (SUR1) (National Library of Medicine, 2021). Esse gene se destacou positivamente, pois o tratamento do diabetes através de sulfonilureias 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 uma 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:

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 2022.16

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 2023.17

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.

YODIM 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.