

## Desenvolvimento de Diabetes Mellitus na síndrome de Cushing

### Development of Diabetes Mellitus in Cushing's syndrome

DOI:10.34119/bjhrv6n6-097

Recebimento dos originais: 13/10/2023

Aceitação para publicação: 13/11/2023

#### **Joel Ferreira da Silva**

Pós-Graduando em Nutrição Clínica

Instituição: Faculdade de Minas (FACUMINAS)

Endereço: Rua Professora Maria Genilda, 23, Maria Auxiliadora, Caruaru - PE

E-mail: joelferreiranutri@gmail.com

#### **Weslan Vieira Malta**

Graduada em Nutrição

Instituição: Universidade Maurício de Nassau (UNINASSAU) - Caruaru

Endereço: Rua Murilo Fagundes, 62, Centro, Ibimirim - PE

E-mail: weslanmaltanutri@hotmail.com

#### **Mickelly Evelin Ribeiro da Silva**

Graduanda em Nutrição

Instituição: Universidade Maurício de Nassau (UNINASSAU) - Caruaru

Endereço: Rua Iva Maria das Neves, 136, Novo, Gravatá - PE

E-mail: mickellyribeiroh@hotmail.com

#### **Williane Alcântara Cunha dos Santos**

Graduanda em Nutrição

Instituição: Universidade Maurício de Nassau (UNINASSAU) - Caruaru

Endereço: Rua Estudante Marcelo José do Carmo, 40, Nova Catende, Catende - PE

E-mail: williane\_alcantara@hotmail.com

#### **Leylane de Souza Silva**

Graduanda em Nutrição

Instituição: Universidade Maurício de Nassau (UNINASSAU) - Caruaru

Endereço: Rua Maria do Carmo Pontes, 80, Indianópolis, Caruaru - PE

E-mail: leylanesouza80@gmail.com

#### **Vitória Layanny Arruda dos Santos**

Graduada em Nutrição

Instituição: Universidade Maurício de Nassau (UNINASSAU) - Caruaru

Endereço: Rua Maria Estela Barbosa, 49, Coqueiro, Surubim

E-mail: layannyvitoriaa@gmail.com

#### **Victor Ramon Urbano da Silva**

Graduando em Nutrição

Instituição: Universidade Maurício de Nassau (UNINASSAU) - Caruaru

Endereço: Rua Platão, 572, José Antônio Liberato, Caruaru - PE

E-mail: victorramon966@icloud.com

**Milena Stefani Ferreira da Silva**

Graduanda em Nutrição

Instituição: Universidade Maurício de Nassau (UNINASSAU) - Caruaru  
Endereço: Rua João Francisco da Silva, 18, José Carlos de Oliveira, Caruaru - PE  
E-mail: milenastefany013@outlook.com

**Maria Clara da Silva**

Graduada em Nutrição

Instituição: Universidade Maurício de Nassau (UNINASSAU) - Caruaru  
Endereço: Travessa Vera Cruz, 70, Centro, Gravatá - PE  
E-mail: claasilva1@outlook.com

**José Maylon dos Santos Moraes**

Pós-Graduado em Nutrição Clínica

Instituição: Faculdade Metropolitana do Estado de São Paulo  
Endereço: Rua Centenário do Rotary, 26, Ayrton Maciel, Belo Jardim - PE  
E-mail: nutrimaylonmoraes@gmail.com

**RESUMO**

A Síndrome de Cushing (SC) é uma condição de anormalidades clínicas com altos níveis crônicos de cortisol ou de corticoides como os adrenocorticotróficos (ACTH). Os principais sintomas da SC são face em lua, obesidade do tronco, bolsas de gordura cervicais e dorsais e extremidades distais finas e descontrole glicêmico. Descrever a relação no desenvolvimento de diabetes em pacientes com Síndrome de Cushing. Pesquisa narrativa de artigos nas plataformas Scielo, CAPES e PubMed entre os anos 2018 e 2023 nas línguas português, inglês e espanhol. A SC acarreta o desenvolvimento de diabetes mellitus, e está presente em cerca de 15 a 50% dos pacientes, além de apresentar resistência à glicose devido ao excesso do hormônio glicocorticoide (GC) endógeno, essa exacerbação resulta na resistência à insulina e disfunção nas células beta, diminuindo assim a exocitose da insulina. Os GC quando estão em excesso, aumentam a produção de glicose no fígado estimulando a gliconeogênese, e nos músculos esqueléticos inibindo a síntese de glicogênio. A Síndrome de Cushing é uma condição que pode agravar o quadro de diabetes mellitus devido às suas complicações clínicas como a resistência à insulina e aumento da glicemia pelo hormônio glicocorticoide. Devendo assim os pacientes com essas duas patologias um cuidado redobrado no controle nos níveis de glicose na corrente sanguínea.

**Palavras-chave:** Diabetes Mellitus, Doença de Cushing, resistência à insulina.

**ABSTRACT**

Cushing's syndrome (CS) is a condition of clinical abnormalities with chronic high levels of cortisol or corticoids such as adrenocorticotrophs (ACTH). The main symptoms of CS are a rounded face, a fat abdomen, fat deposits on the neck and back, but very slender distal extremities, and poor glycemic control. Describe the relationship between the development of diabetes in patients with Cushing's syndrome. Narrative research for articles on Scielo, CAPES, and PubMed platforms between 2018 and 2023 in Portuguese, English, and Spanish. CS leads to the development of diabetes mellitus and is present in approximately 15% to 50% of patients. In addition to glucose resistance due to an excess of endogenous glucocorticoid hormones (GC), this exacerbation leads to insulin resistance and beta cell dysfunction, reducing insulin exocytosis. When GCs are present in excess, they increase glucose production in the liver by stimulating gluconeogenesis and in skeletal muscle by inhibiting glycogen synthesis. Cushing's

syndrome is a disease that can aggravate diabetes mellitus due to its clinical complications, such as insulin resistance and elevated blood glucose levels due to glucocorticoid hormones. Therefore, patients with these two conditions need to pay special attention to controlling their blood glucose levels.

**Keywords:** Diabetes Mellitus, Cushing's Syndrome, insulin resistance.

## 1 INTRODUÇÃO

A Síndrome de Cushing (SC) é considerada uma patologia endócrina pouco frequente, que possui os índices de fatalidade e mortalidade elevados, bem como alterações à níveis orgânicos, abrangendo o aparecimento de complicações metabólicas. É associada à uma constante exposição fisiológica ao estado de hipercortisolismo (Alemão et al., 2020; Hartmann, et al., 2023).

Evidências apontam que sua causa pode ser endógena, adjacente à tumores hipofisários produtores de hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), e em menor frequência, tumores ectópicos produtores de ACTH, ou através de uma longa exposição à tratamentos à base de glicocorticóides, denominada de Síndrome de Cushing exógena (Holtz et al., 2022).

Normalmente é diagnosticada a partir de adenomas adrenais, podendo possuir sintomas específicos como Hipertricose, pletoras, estrias rubras e giba, ou apresenta-se como hipercortisolismo oculto (HidHyCo), que se mantém de forma oculta, tendo prevalectimento estimado em 0,2 a 2% da população geral, e em até 10% em populações específicas (Aresta et al., 2021).

De acordo com Sharman e Vella (2021), dentre as complicações metabólicas associadas, o metabolismo da glicose é um dos principais afetados negativamente, correlacionando-se com o aumento das chances do desenvolvimento de alterações cardiovasculares e síndrome metabólica. Tal fenômeno pode ser explicado, porém tendo em vista que esse processo é complexo, e envolve múltiplas ações, desde a secreção de insulina pelas células  $\beta$  pancreáticas e sua ação. A insulina, é o hormônio responsável por possuir a habilidade de realizar a retirada da glicose sérica, através do estímulo direto de captação da mesma pelos tecidos periféricos.

O cortisol detém ação catabólica, com potencial estímulo gliconeogénico, como forma de evitar quadros hipoglicêmicos, além de sua ação proteolítica e lipolítica. Dessa forma, os indivíduos que apresentam níveis de cortisol aumentados, portam prejuízos com relação ao mecanismo de ação da insulina, associados a um estado de hiperglicemia constante, que podem levar ao desencadeamento da patologia crônica denominada Diabetes Mellitus (Sharman et al., 2021).

## 2 MÉTODOS

O trabalho trata-se de uma revisão narrativa da literatura por meio de trabalhos científicos que tratam sobre a relação do desenvolvimento de Diabetes Mellitus na Síndrome de Cushing. O mesmo foi realizado fazendo uso de artigos publicados e pesquisados na base de dados do PubMed e Biblioteca Virtual de Saúde (BVS) entre os anos de 2018 e 2023 nos idiomas português, espanhol e inglês, utilizando as palavras-chaves Diabetes mellitus, Doença de Cushing e Resistência à insulina

Foram utilizados como critérios de inclusão: artigos, meta-análise, dissertações, teses e artigos ou periódicos que usaram terminologia que até o momento deste artigo não mudaram e que são relacionados. E como critérios de exclusão os artigos que tenham sido publicados a mais de seis anos, que estiveram desatualizados e que apresentaram dados inconclusivos.

Após a realização das pesquisas e coletas dos dados que atenderam aos requisitos para o desenvolvimento deste estudo, foi realizada uma criteriosa leitura de todos os materiais selecionados em busca da ampliação do conhecimento e pensamento crítico sobre o tema em questão, para uma explanação coerente e eficaz dos artigos selecionados para a elaboração desse trabalho.

## 3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 3.1 SÍNDROME DE CUSHING

A SC é um estado potencialmente fatal provocado pela exposição contínua a quadros de hipercortisolismo no organismo (LIMUMPORNPETCH et al., 2022). Cerca de 70% dos casos é advindo de tumores hipofisários produtores de hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), seguido por origens adrenais como tumores benignos e tumores ectópicos produtores do hormônio liberador de corticotrofina (CRH) (HAKAMI; AHMED; KARAVITAKI, 2021). Outra principal causa da síndrome de Cushing é pelo uso de glicocorticóides (GCs), comumente utilizados em doenças crônicas como asma, doença pulmonar obstrutiva crônica e doenças reumatológicas (Barbot; Zilio; Scaroni, 2020).

Os sinais clínicos da SC variam de acordo com a intensidade, sendo característica básica nas formas graves o aumento preponderante do cortisol associado com a evolução dos sinais de ganho de peso concentrado no rosto e tronco, pele fina, estrias vermelhas ou violetas no abdômen, acne, fraqueza muscular com atrofia dos glúteos e coxas, hipertensão, hipopotassemia, edema, aterosclerose, intolerância à glicose/diabetes, dislipidemia, diminuição da libido, irregularidade menstrual, irritabilidade, labilidade emocional, depressão e suscetibilidade a infecções (Lethielleux; Bertherat, 2020; Tavares et al., 2021)

Os glicocorticóides regulam o metabolismo intermediário, favorecendo a gliconeogênese e glicogenólise hepática, além de interferir no metabolismo hepático e estimular a deposição de gordura na parte superior e tronco da face. Os GCs causam hipertensão arterial e aterosclerose devido ao aumento da diurese hídrica, taxa de filtração glomerular e fluxo plasmático renal, além de diminuir a regeneração óssea, diminuir a absorção de cálcio no intestino e aumentar a excreção de cálcio urinário. Assim como, os GCs reduzem os níveis de 25 hidroxivitamina D (25-OH-D) de maneira indireta, de modo a diminuir os receptores de vitamina D nos tecidos e favorecer o agravamento adicional das comorbidades da síndrome de Cushing (Guarnotta; DI Gaudio; Giordano, 2022).

Potencialmente, devido ao excesso da secreção de cortisol, pacientes com SC apresentam comorbidades associadas, como doenças cardiovasculares, diabetes mellitus, dislipidemias, obesidade e osteoporose o que coopera com o aumento da mortalidade dos pacientes (Carvalho et al., 2021) Guarnotta; DI Gaudio; Giordano, 2022; Holtz et al., 2022).

O diagnóstico da SC envolve aspectos criteriosos e interpretação assertiva para confirmação e estabelecimento da etiologia. Os testes comumente realizados abrangem a dosagem do cortisol urinário, teste de supressão de dexametasona e dosagem de cortisol salivar sérico noturno. Em contraste, devido ser uma síndrome rara e com presença de sintomas comuns a outras patologias como síndrome metabólica, obesidade e osteoporose o diagnóstico torna-se demorado, podendo levar anos (Bubinstein et al., 2020). Para fechar o diagnóstico, os médicos realizam sistemáticos exames bioquímicos e de imagem aliados com os sinais e sintomas de hipercortisolismo manifestos no paciente para concluir o diagnóstico (Zhou et al., 2019; Balomenaki et al., 2022).

### 3.2 DIABETES

O Diabetes Mellitus (DM), um assassino silencioso, é uma das condições mais prevalentes da atualidade. Conforme as estatísticas da Federação Internacional de Diabetes (IDF) de 2017, entre a faixa etária de 20 a 79 anos a prevalência global de DM é de 8,8%. Outrossim, 1 em cada 2 pessoas não tem conhecimento da condição. O DM é uma forma de distúrbio metabólico em que os pacientes manifestam níveis altos de glicose sérica devido seus corpos não produzirem ou reagirem a insulina, um hormônio que auxilia a estabilização do nível de açúcar no sangue (Khan et al., 2019).

O DM associa um conjunto de doenças metabólicas de diversas etiologias caracterizadas principalmente pela presença de hiperglicemia crônica sendo responsável por algumas

consequências como cegueira, insuficiência renal, infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral e amputação de membros inferiores (Suryasa, Rodríguez-Gámez, Koldoris, 2021).

Um informativo macroeconômico a ser analisado acerca do DM é seu crescimento mais acelerado em países pobres e em desenvolvimento, gerando um importante impacto negativo devido à morbimortalidade precoce que atinge pessoas ainda em uma fase da vida produtiva, sobrecarregando a previdência social e contribuindo para a manutenção do ciclo vicioso da pobreza e da exclusão social (Santos, Freitas, DE Almendra, 2018).

O diabético necessita de tratamento contínuo de insulina e antidiabéticos, o tratamento varia de acordo com a abordagem terapêutica, necessidades individuais, tipo de diabetes entre outras condições. A administração correta dos medicamentos associados ao estilo de vida é imprescindível para a melhora do prognóstico de tratamento (Braga, Silveira, Gonçalves, 2019).

O diabetes mellitus pode ser dividido em três tipos: o DM tipo 1 correspondendo cerca de 8% dos casos, o DM tipo 2 ultimando 90% da ocorrência na sociedade, e o diabetes gestacional, atingindo a gestante e o feto. Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1) consiste na destruição das células  $\beta$  pancreáticas pelo sistema imune, sendo essas, células produtoras de insulina, causando um quadro de deficiência desse hormônio (SBD, 2018; Marchetti, DA Silva, 2020).

O DM1 é uma doença autoimune que está associada ao aparecimento de autoanticorpos, perfazendo um longo período antes dos indícios de sinais. Os autoanticorpos presentes no DM1 são aqueles que visam a insulina (anticorpos anti-insulina), a descarboxilase do ácido glutâmico de 65 kDa, a proteína 2 associada ao insulinoma ou o transportador de zinco 8. A destruição das células  $\beta$  do sistema endócrino do pâncreas ocorre devido à apoptose, um mecanismo também conhecido como morte celular programada (Nunes, 2018).

O diabetes mellitus tipo 2 (DM2) é um estado de hiperglicemia crônica secundário a um déficit parcial na secreção de insulina, uma produção em excesso de glicose pelo fígado e utilização insuficiente de insulina pelo tecido adiposo e músculo. Sua expansão assintomática aumenta a possibilidade de não ser diagnosticado em tempo hábil, levando a um manuseamento dificultoso da doença (Rigalleau, 2018).

O péssimo equilíbrio e outros fatores prévios fazem da cetoacidose diabética, do estado hiperglicêmico hiperosmolar e da hipoglicemia as principais emergências ou complicações agudas associadas ao DM2 (Jumbo et al., 2020). O manejo dessa doença, uma vez instituída, visa evitar o desenvolvimento de descompensações agudas e complicações crônicas que determinam morbimortalidade (Enderica et al., 2019).

Advindo de processos prévios, o diabetes se apresenta de tal forma como consequências metabólicas em algumas patologias, síndromes e distúrbios (Huanca et al., 2021). A vista disso, a SC é caracterizada pela exposição crônica de glicocorticóides resultando em sinais e sintomas característicos (Cundin et al., 2022).

A classificação pode ser feita em primária e secundária, sendo a primária de ordem endógena, determinada pela secreção aumentada de hormônio adrenocorticotrófico ou corticotropina (ACTH) e hormônio liberador de corticotrofina (CRH) no eixo hipotálamo-hipofisário e a secundária, mais comum, por razões exógenas. O quadro clínico apresenta muitos sintomas e mutações fenotípicas, frisando a obesidade, hirsutismo, violáceas, fâcies em lua e em destaque o diabetes mellitus (Crespo et al., 2021).

### 3.3 RELAÇÃO NO DESENVOLVIMENTO DE DIABETES EM PACIENTES COM SÍNDROME DE CUSHING

Estudos apontaram que a síndrome de cushing possui relação com o desenvolvimento de diversas alterações que comprometem à saúde do indivíduo, como a resistência à insulina, hipertensão, intolerância à glicose, obesidade e diabetes mellitus, em decorrência da hipersecreção de glicocorticóides e ao hipercortisolismo, tais alterações associam-se a um pior prognóstico para a SC, tornado o indivíduo mais susceptível ao surgimento de complicações cardiovasculares que elevam de maneira expressiva o risco de morte (Masjkur et al., 2019).

Um estudo de coorte longitudinal realizado em pacientes com a SC em um centro de especialidades, nos anos de 1979 a 2018 constatou que a mortalidade se elevou de forma significativa em pacientes que possuíam a SC associada ao diabetes, não só durante a doença ativa, mas também após o período de remissão, entretanto os pacientes sem comprometimento da glicose apresentaram um risco menor de mortalidade, demonstrando, dessa maneira, a importância do tratamento da SC, para controlar os parâmetros que tornam o indivíduo passível ao desenvolvimento do diabetes, como a exposição excessiva ao cortisol, que é uma das principais alterações presentes na SC (Roldán- Sarmiento et al., 2021).

Ademais, outro estudo ,dessa vez de coorte retrospectivo realizado com 242 prontuários de pacientes com a SC, sendo 213 de pacientes com SC benigna e 29 com a SC maligna, salientou que entre os pacientes com a SC benigna, 66% apresentaram diabetes como uma comorbidade associada no momento do diagnóstico e entre os pacientes com a SC maligna, 13% apresentaram diabetes como uma comorbidade associada, destacando ainda mais a associação entre o diabetes e a SC e a relevância da obtenção de um diagnóstico precoce para

a prevenir o desenvolvimento comorbidades como o diabetes (Scherthaner- Reiter et al., 2021).

Entretanto, uma meta-análise foi realizada para identificar o tempo entre os primeiros sinais e sintomas da SC e o diagnóstico, haja vista que os sintomas são muito semelhantes ao de outras patologias, o que prejudica o diagnóstico da mesma. Nesse trabalho, 44 estudos foram analisados e apontaram que a média para o diagnóstico da SC é de 34 meses, sendo considerado um tempo longo até o diagnóstico. Apesar desse tempo mudar a depender do subtipo da doença, ainda é de suma importância que o período até o diagnóstico seja diminuído, pois a associação entre a SC e outras patologias, causa diversos distúrbios, tanto durante a doença ativa, quanto após o período de remissão (Rubinstein et al.,2020)

#### **4 CONCLUSÃO**

Através dos aspectos analisados, evidenciou-se que a SC está associada a diversas complicações e alterações metabólicas, entre elas está a desregulação na normalidade glicêmica que ocorre na maioria dos indivíduos que possuem a síndrome, devido a uma concentração elevada de glicocorticóides de forma crônica, uma vez que impactam de forma negativa na função das células beta pancreáticas, desencadeando, uma redução da sensibilidade à ação da insulina em diversos locais do corpo, e ao hipercortisolismo que também prejudica, não só a secreção de insulina, mas também sua ação, resultando em um processo de hiperglicemia.

Tais alterações elevam o risco de complicações à saúde, principalmente quando o tratamento e o diagnóstico não são realizados de forma adequada, esses fatores tornam o indivíduo mais suscetível ao desenvolvimento do diabetes mellitus, aumentando de forma significativa a mortalidade. Sendo assim, para melhorar o prognóstico da doença e evitar o surgimento de patologias associadas a SC, é de suma importância que o diagnóstico seja realizado de forma precoce, todavia por ser uma patologia rara, ainda não está muito claro como reduzir o tempo até o diagnóstico, sendo de suma importância mais estudos e pesquisas sobre o assunto.



## REFERÊNCIAS

ALEMAO, R., et al. Time to Diagnosis in Cushing's Syndrome: A Meta-Analysis Based on 5367 Patients. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**. v. 5, ed. 3, p. e12-e22, out. 2019.

ARESTA, C., et al. When to Suspect Hidden Hypercortisolism in Type 2 Diabetes: A Meta-Analysis. **Endocrine Practice**. v. 27, ed. 12, p. 1216-1224, dez. 2021.

BALOMENAKI, M. et al. Diagnostic workup of Cushing's syndrome. **Journal of Neuroendocrinology**, v. 34, n. 8, p. e13111, 2022.

BARBOT, M.; ZILIO, Marialuisa; SCARONI, Carla. Cushing's syndrome: overview of clinical presentation, diagnostic tools and complications. **Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 34, n. 2, p. 101380, 2020.

BRAGA, N. S.; SILVEIRA, V. F. S. B.; GONÇALVES, N. E. X. M. Impacto do diabetes mellitus na qualidade de vida dos portadores: uma pesquisa por meio de redes sociais. **Ciência et Praxis**, v. 12, n. 23, p. 33-40, 2019.

CARVALHO, L. A. N.; CRUZ, M. D. M.; SANTOS, J. P. L. C.; BARBOSA, I. R.; CARVALHO, N. O.; BARBOSA, F. L.; FRANCO, F. S.; OLIVEIRA, P. H. F.. Síndrome de cushing e hipercortisolismo associado: uma revisão literária / Cushing's syndrome and hypercortisolism associated: review of literature. **Brazilian Journal of Development**, v. 7, n. 6, 2021.

CRESPO, L. R. et al. Síndrome de Cushing: uma revisão narrativa. **Revista Científica da Faculdade de Medicina de Campos**, v. 16, n. 1, p. 74-78, 2021.

CUNDIN, M. C. O. et al. Síndrome de Cushing. **Revista Sanitaria de Investigación**, v. 3, n. 1, p. 173, 2022.

ENDERICA, P. F. V. et al. Diabetes Mellitus Tipo 2: incidencias, complicaciones y tratamientos actuales. **RECIMUNDO: Revista Científica de la Investigación y el Conocimiento**, v. 3, n. 1, p. 26-37, 2019.

GUARNOTTA, V.; GAUDIO, F.; GIORDANO, C. Vitamin d deficiency in cushing's disease: Before and after its supplementation. **Nutrients**, v. 14, n. 5, p. 973, 2022.

HAKAMI, O. A.; AHMED, S.; KARAVITAKI, N.. Epidemiology and mortality of Cushing's syndrome. **Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 35, n. 1, p. 101521, 2021.

HARTMANN, A. C. A.; FIRMO, C. R.; ALVES, G. A. D. O.; COURI, J. C. C.; MOURA, L. S. R.; BOAVENTURA, J. V.; CARVALHO, L. S.; CRUZ, T. B. F.; FONSECA, C. A. G.; ARAÚJO, J. V. G. Doença de Cushing - aspectos epidemiológicos, fisiopatológicos e manejo terapêutico. **Revista Brasileira de Revisão de Saúde**, v. 6, n. 4, 2023.

HOLTZ, J. K. et al. Pachychoroid Spectrum Diseases in Patients with Cushing's Syndrome: A Systematic Review with Meta-Analyses. **Journal of Clinical Medicine**, v. 11, n. 15, p. 4437, 2022.

HUANCA, L. K. M. et al. Síndrome de Cushing por consumo excesivo de corticoesteroides. **Current Opinion Nursing & Research**, v. 3, n. 1, p. 16-26, 2021.

JUMBO, R. F. T. et al. Complicaciones agudas de diabetes tipo 2. **Recimundo**, v. 4, n. 1, p. 46-57, 2020.

KHAN, R. M. M. et al. Do pré-diabetes ao diabetes: diagnóstico, tratamentos e pesquisa translacional. **Medicina**, v. 55, n. 9, p. 546, 2019.

LETHIELLEUX, G.; BERTHERAT, J. Síndrome de Cushing. **EMC-Tratado de Medicina**, v. 24, n. 4, p. 1-9, 2020.

LIMUMPORNPETCH, P. et al. The effect of endogenous cushing syndrome on all-cause and cause-specific mortality. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 107, n. 8, p. 2377-2388, 2022.

MARCHETTI, Júlia Rossetto; DA SILVA, Mayara. Educação em saúde na atenção primária: Diabetes Mellitus. **Anuário Pesquisa E Extensão Unoesc Xanxerê**, v. 5, p. e24183-e24183, 2020.

MASJKUR, Jimmy et al. Plasma steroid profiles in subclinical compared with overt adrenal Cushing syndrome. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**. v. 104, n. 10, p. 4331-4340, 2019.

NUNES, J. Silva. Fisiopatologia da diabetes mellitus tipo 1 e tipo 2. **Portugal P, editor**, v. 100, p. 8-12, 2018.

RIGALLEAU, V. et al. Tratamiento de la diabetes tipo 2. **EMC-Tratado de medicina**, v. 22, n. 2, p. 1-7, 2018.

ROLDÁN-SARMIENTO, P. et al. Diabetes, active disease, and afternoon serum cortisol levels predict Cushing's disease mortality: a cohort study. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**. v. 106, n. 1, p. 103-111, 2021.

RUBINSTEIN, G. et al. Time to diagnosis in Cushing's syndrome: a meta-analysis based on 5367 patients. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 105, n. 3, p. 12-22, 2020.

SANTOS, T. B. M.; FREITAS, B. de J.; DE ALMENDRA, S. Adesão ao tratamento dietético em portadores de diabetes mellitus assistidos pela estratégia saúde da família. **Braspen J**, p. 76-85, 2018.

SBD - Sociedade Brasileira de Diabetes. **Diretrizes Sociedade Brasileira de Diabetes**, 2017 – 2018. São Paulo: SBD, 2017/2018.

SCHERNTHANER-REITER, M. H. et al. Acute and life-threatening complications in Cushing syndrome: prevalence, predictors, and mortality. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**. v. 106, n. 5, p. 2035-2046, 2021.

SHARMA, A.; VELLA, A. Glucose Metabolism in Cushing Syndrome. **Current Opinion in Endocrinology & Diabetes and Obesity**. v. 27, ed. 3, p. 140-145, jun. 2020.

SURYASA, I. W.; RODRÍGUEZ-GÁMEZ, M.; KOLDORIS, T.. Saúde e tratamento do diabetes mellitus. **Revista Internacional de Ciências da Saúde**. v. 5, n. 1, 2021.

TAVARES, F. R. S. et al. Efeitos deletérios do uso crônico de corticoides: uma abordagem do desenvolvimento da Síndrome de Cushing. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 4, p. e12310413487-e12310413487, 2021.

ZHOU, J. et al. Demographic characteristics, etiology, and comorbidities of patients with cushing's syndrome: a 10-year retrospective study at a large general hospital in China. **International journal of endocrinology**, v. 2019, 2019.