

## CORRELAÇÕES CLÍNICAS DA MEDIOCALCINOSE DE MÖNCKEBERG NA DIABETES MELLITUS

*F. M. Fonseca Ferreira, Ester Santos, Artur Carvalho, José Pires*

Consulta de Diabetes do Hospital Distrital e dos S. M. S. de Setúbal. Portugal.

### RESUMO

A calcificação própria da arteriosclerose de Mönckeberg e a devida a aterosclerose apresentam características radiológicas próprias que permitem a sua diferenciação. Neste trabalho efectua-se um estudo radiológico sobre calcificação arterial numa série de 74 diabéticos e analisa-se a correlação estatística existente entre a calcificação por arteriosclerose da média ou mediocalcinose com vários parâmetros clínicos da diabetes, assim como com a calcificação por aterosclerose. Na série de diabéticos estudados, a mediocalcinose correlacionou-se estatisticamente com a idade, idade de início da diabetes, duração da diabetes e com parâmetros indicativos da presença de aterosclerose, como tensão arterial máxima, alterações electrocardiográficas, isquémia dos membros inferiores e calcificação por aterosclerose. Faz-se uma revisão da literatura sobre estudos radiológicos anteriores de calcificação arterial, em especial de mediocalcinose, em diabéticos e não diabéticos, comparando-se os resultados obtidos neste trabalho com os referidos por outros autores. Discutem-se os aspectos patogénicos e fisiopatológicos da mediocalcinose.

A arteriosclerose da camada média foi individualizada como entidade histopatológica independente da arteriosclerose da íntima ou aterosclerose por Mönckeberg no princípio deste século.<sup>1</sup>

Desde então apareceram vários estudos radiológicos sobre calcificação arterial, sem discriminação do tipo de arteriosclerose a que pertencia, em indivíduos diabéticos e não diabéticos. Em 1950 descreveram-se pela primeira vez<sup>2</sup> critérios de diferenciação entre as imagens radiológicas de calcificação por arteriosclerose da média (mediocalcinose) e as devidas a aterosclerose, pelo que somente os trabalhos radiológicos sobre calcificação arterial baseados nesta diferenciação oferecem dados correctos, relativamente à análise de cada uma das afecções.

A revisão que efectuamos da literatura referente às relações da mediocalcinose com a diabetes convenceu-nos de que o problema se encontra muito deficientemente estudado, explicando-se este desinteresse, possivelmente, pelas escassas implicações clínicas da lesão. Assim, grande parte dos trabalhos radiológicos realizados até ao presente limitaram-se à avaliação da incidência da calcificação arterial em diabéticos relativamente a não diabéticos e não entraram em linha de conta com a diferenciação entre os dois tipos de calcificação atrás citada; os estudos de correlação estatística entre parâmetros patológicos da diabetes e a ocorrência de mediocalcinose são muito escassos; os tipos de diabetes, os grupos etários e os segmentos arteriais escolhidos têm sido também muito heterogéneos, pelo que as conclusões obtidas nesses estudos raramente oferecem significados comparáveis.

## MATERIAL E MÉTODOS

Foram estudados 74 diabéticos, 35 do sexo masculino e 39 do sexo feminino, com mais de 50 anos de idade, cuja diabetes tinha sido detectada laboratorialmente há mais de 5 anos. Registaram-se os seguintes parâmetros clínicos destinados a análise de correlação estatística com a presença de mediocalcinose: idade, idade de início da diabetes, duração da diabetes, terapêutica por insulina ou antidiabéticos orais, grau de descompensação diabética, existência de retinopatia, nefropatia, neuropatia e impotência sexual, tensão arterial, passado de acidentes vasculares cerebrais e de isquemia dos membros inferiores, alterações electrocardiográficas.

Incluiu-se o tratamento por insulina ou antidiabéticos orais apenas quando superior a 5 anos.

Classificou-se o grau de descompensação diabética em gravidade de 1 a 4, conforme a maior parte das glicémias era inferior a 150, entre 150 e 200, entre 200 e 250 e superior a 250 mg/100 ml e tendo ainda em conta os perfis das glicosúrias diárias, assim como a ocorrência de crises de ceto-acidose.

A presença de neuropatia sensitiva revelou-se a partir das queixas subjectivas fornecidas pelos doentes.

A retinopatia diabética foi investigada por exame fundoscópico efectuado por um oftalmologista.

Considerou-se a existência de nefropatia diabética quando se encontrou proteinúria persistente não explicada por outras afecções renais ou urológicas.

Admitiu-se a existência de isquemia dos membros inferiores quando havia sintomas de claudicação intermitente associados a ausência de pulsos arteriais dos pés e diminuição dos índices oscilométricos, ou presença de lesões tróficas das extremidades de tipo gangrena, mesmo na ausência de evidente défice circulatório arterial.

Entre as alterações electrocardiográficas elegeram-se as que podem, principalmente, ser consideradas como dependentes de aterosclerose coronária, isto é, sinais de isquemia, necrose ou bloqueios.

O estudo radiológico consistiu em telerradiografias de frente e perfil do tórax, abdómen e membros inferiores. Utilizou-se técnica *standard*, considerada com acuidade idêntica a outras técnicas, nomeadamente a xerorradiografia, na detecção das calcificações arteriais.<sup>3</sup>

A individualização das imagens radiológicas de calcificação da camada média arterial obedeceu aos seguintes critérios, conforme Lindbom:<sup>2</sup> *a*) localização mais frequente nas artérias da bacia e membros inferiores (entre as viscerais, nas renais e esplénicas) e não existência na aorta; *b*) aspectos de anéis sob fundo granular, dispostos regularmente ao longo da artéria (tipo *pipe-stem*). Classificou-se a extensão da mediocalcinose em 4 graus, assim distribuídos:

- grau 1 — calcificação pouco extensa de um segmento arterial.
- grau 2 — calcificação pouco extensa de vários segmentos arteriais.
- grau 3 — calcificação extensa bilateral de um segmento arterial.
- grau 4 — calcificação extensa bilateral de vários segmentos arteriais.

As imagens radiológicas das figuras 1, 2 e 3 exemplificam lesões de mediocalcinose de grau avançado.

A calcificação da camada íntima caracterizou-se, de acordo com o mesmo autor, pelo aspecto de placas homogêneas de distribuição irregular, preferentemente ao longo da aorta terminal no exame radiológico do abdómen de perfil, na crossa aórtica e nos

membros inferiores, sobretudo junto às pregas de flexão. A sua classificação fez-se também em 4 graus conforme a extensão das calcificações nestas zonas. Na figura 4 apresentamos um exemplo de extensa calcificação da íntima da aorta terminal.



Fig. 1 — Imagem radiológica de mediocalcinose das artérias da bacia.

## RESULTADOS

*Frequência da mediocalcinose* — Nos 74 doentes estudados encontramos calcificação da camada média arterial em 50 %, com a seguinte distribuição por graus de intensidade (Fig. 5): 8 % de grau 1, 8 % de grau 2, 21 % de grau 3 e 12 % de grau 4. A incidência entre sexos revelou existência de lesões em 66 % dos diabéticos de sexo masculino e em 35 % do sexo feminino, com tendência para maior extensão das lesões no sexo masculino (Fig. 6).

*Correlação entre parâmetros clínicos da diabetes e presença de mediocalcinose* — A determinação de coeficientes de correlação entre os diversos parâmetros estudados e o grau de mediocalcinose revelou existência de correlação significativa ( $p < 0,05$ ) relativamente à idade dos doentes (Fig. 7), à idade de início da diabetes — correlação inversa — (Fig. 8), à duração da diabetes (Fig. 9), à tensão arterial máxima (Fig. 10), às alterações electrocardiográficas (Fig. 11), à presença de isquémia dos membros inferiores (Fig. 12) e ao grau de calcificação da íntima (Fig. 13). Não se encontrou correlação com o tratamento por insulina ou antidiabéticos orais, com o grau de descompensação metabólica, com a presença de retinopatia, nefropatia, neuropatia sensitiva ou impotência sexual, nem com a tensão arterial mínima (Quadro 1).



Fig. 2—Imagem radiológica de mediocalcinose das artérias femurais.

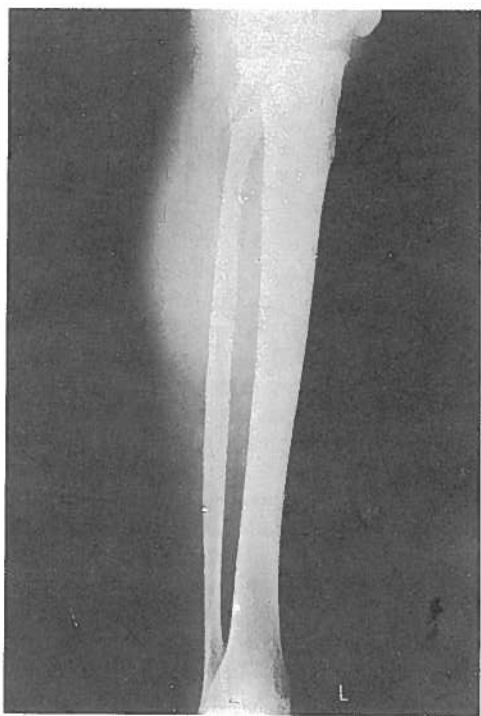


Fig. 3—Imagem radiológica de mediocalcinose da artéria tibial anterior.



Fig. 4 — Imagem radiológica de calcificação por aterosclerose da aorta abdominal.

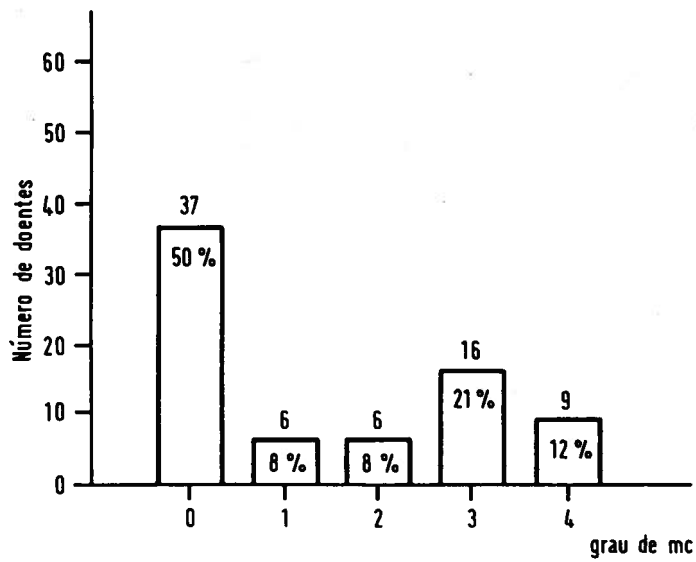


Fig. 5 — Percentagem de diabéticos distribuídos segundo o grau de mediocalcinose (mc).

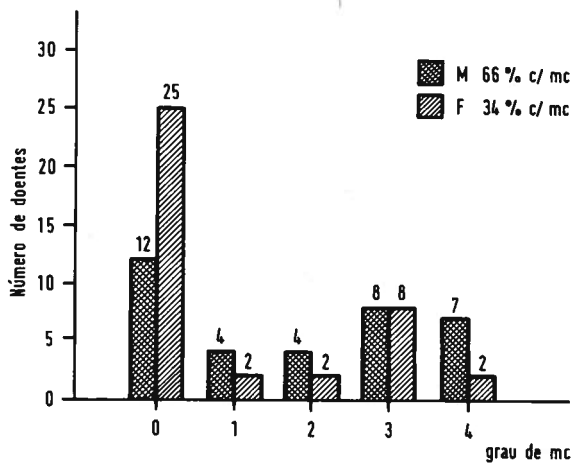


Fig. 6 — Distribuição da medio-calcinose (mc) por graus de lesão no sexo masculino (M) e no sexo feminino (F).

Fig. 7 — Correlação entre idades dos diabéticos e graus de medio-calcinose ( $p < 0,05$ ).

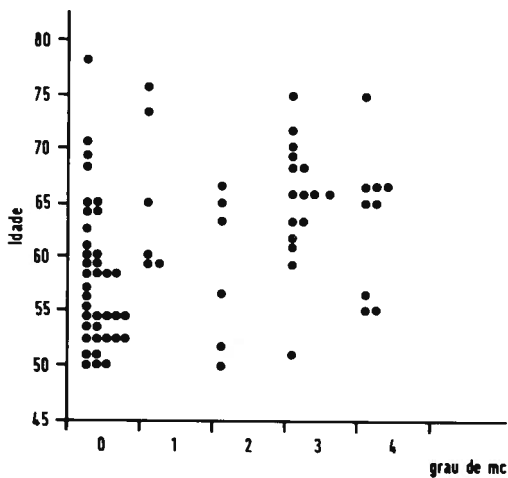
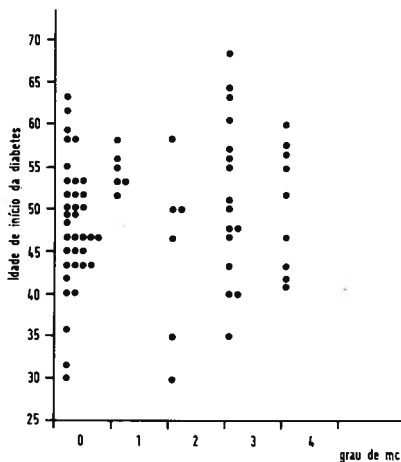


Fig. 8 — Correlação entre idades de início da diabetes e graus de medio-calcinose ( $p < 0,05$ ).

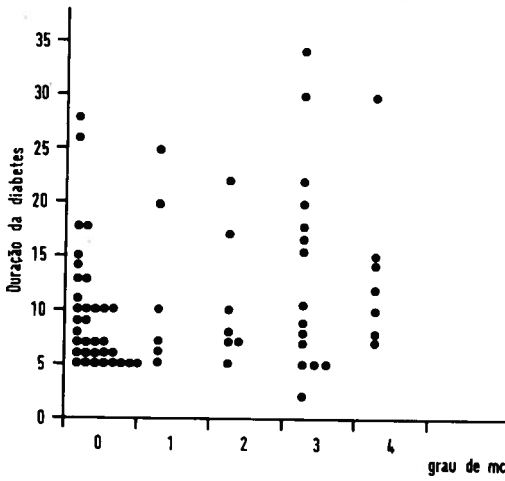


Fig. 9 — Correlação entre duração da diabetes e graus de mediocalcinose ( $p < 0,05$ ).

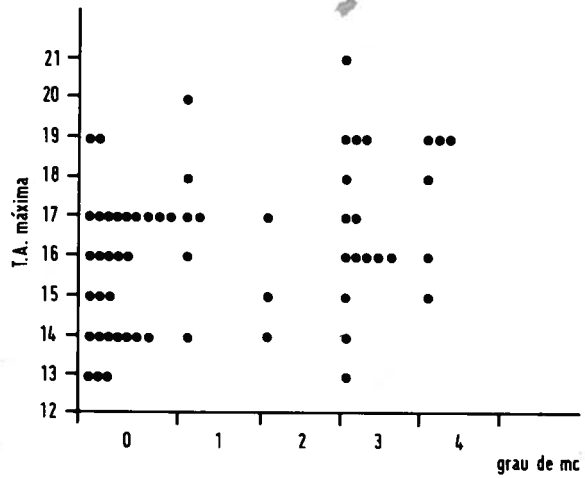


Fig. 10 — Correlação entre tensões arteriais máximas e graus de mediocalcinose ( $p < 0,05$ ).

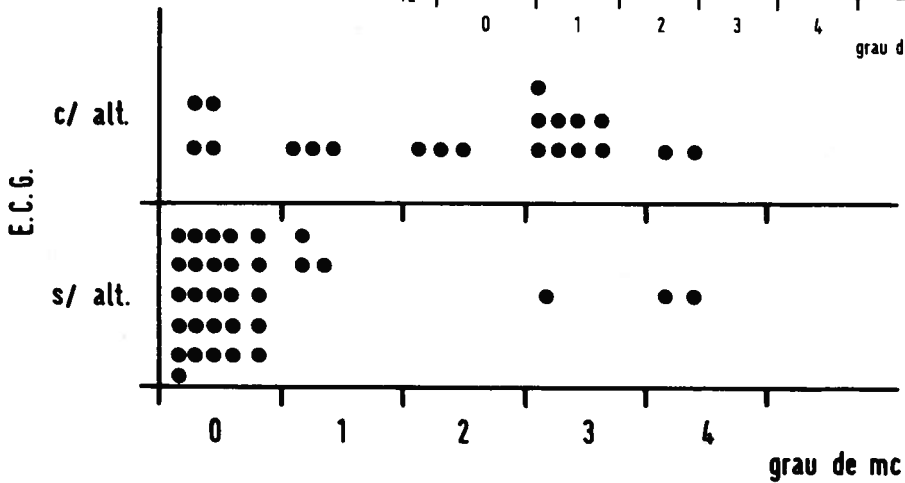


Fig. 11 — Correlação entre alterações electrocardiográficas e graus de mediocalcinose ( $p < 0,05$ ).

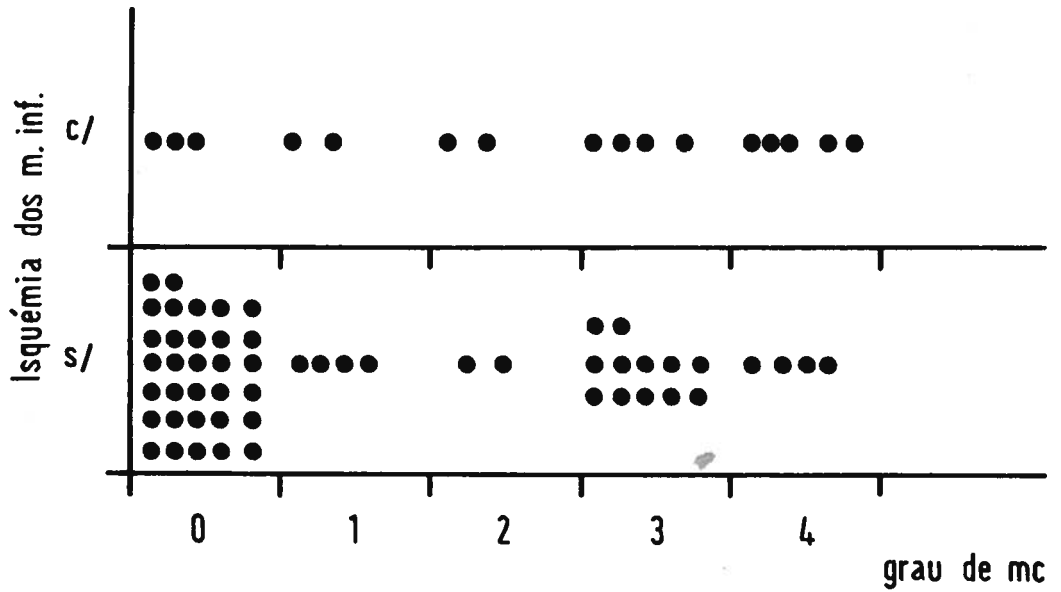


Fig. 12 — Correlação entre presença de isquemia dos membros inferiores e graus de mediocalcinose ( $p < 0,05$ ).

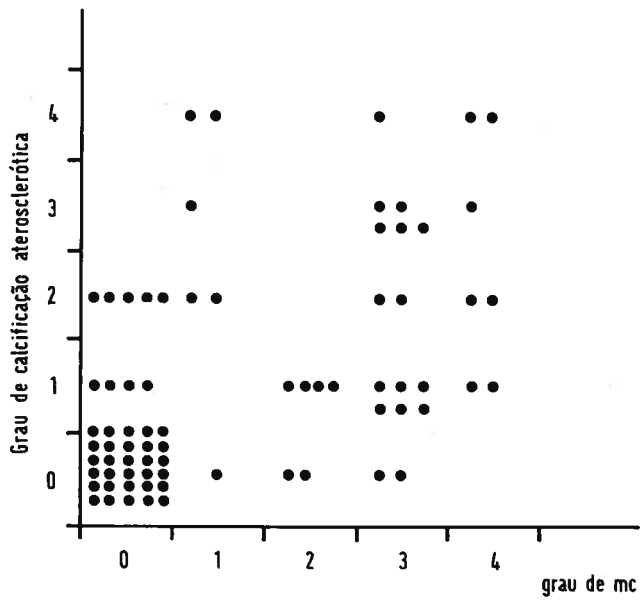


Fig. 13 — Correlação entre graus de calcificação por aterosclerose e graus de mediocalcinose ( $p < 0,05$ ).



Quadro 1

*Parâmetros clínicos da diabetes para os quais se encontrou correlação directa (+) ou inversa (—) ou não se verificou correlação (0)*

	P < 0,05		P < 0,05
Idade	+	Neuropatia	0
Idade de início da diabetes	—	Impotência	0
Duração da diabetes	+	T. A. máx.	+
Insulina	0	T. A. min.	0
Antidiabéticos orais	0	Acid. vascul. cerebral	0
Grau de descompensação	0	E.C.G.	+
Retinopatia	0	Isquémia m. inf.	+
Nefropatia	0	Calcif. Ateroscler.	+

A análise destes resultados permite deduzir que nos indivíduos diabéticos se verifica uma tendência para aumento da frequência da mediocalcinoze com a idade e com a duração da diabetes e que, por outro lado, a presença e a intensidade desta lesão se correlacionam com os parâmetros indicativos da existência de aterosclerose, isto é, tensão arterial máxima, alterações electrocardiográficas, isquémia dos membros inferiores e calcificação da camada íntima arterial.

## DISCUSSÃO

Como referimos, a interpretação dos estudos até agora efectuados sobre mediocalcinoze em diabéticos e não diabéticos é dificultada pelas marcadas divergências entre os critérios adoptados. A comparação dos resultados do nosso trabalho com os referidos por outros autores é necessariamente prejudicada por esta divergência.

Assim, em relação à frequência da mediocalcinoze podemos verificar pelo quadro 2 que apenas Bowen e Koenig<sup>4</sup> e Morrison e Bogan<sup>5</sup> utilizaram grupos etários idênticos aos nossos, que somente Ferrier<sup>6</sup> estudou a calcificação própria da média de forma individualizada e que só White e Waskow,<sup>7</sup> Donner e col.<sup>3</sup> e um de nós<sup>8</sup> analisaram segmentos arteriais extensos. É evidente que a escolha de idades mais jovens e a eleição de segmentos arteriais limitados constituem factores de diminuição da frequência das

lesões, enquanto que a consideração indiscriminada dos dois tipos de calcificação arterial conduzirá a aumento dessa frequência.

Relativamente à correlação estatística das lesões de mediocalcinose com outros parâmetros da diabetes, a comparação dos resultados deste trabalho com os indicados por outros autores, conforme o Quadro 3, mostra coincidência relativamente à idade, duração da diabetes e presença de aterosclerose e divergência quanto à descompensação metabólica na casuística de White e Waskow<sup>7</sup> e quanto à presença de retinopatia na série de Ferrier<sup>6</sup>. A ausência, no nosso estudo, de correlação entre as lesões de mediocalcinose, descompensação metabólica e retinopatia pode residir no menor grau de varia-

Quadro 2

Percentagens, segundo diversos autores, de indivíduos não diabéticos e diabéticos com calcificação arterial, considerada de forma global (cg) ou como mediocalcinose (mc)

	Idades	Regiões	Não diabéticos		Diabéticos			
			Total	Percent.		Total	Percent.	
				cg	mc		cg	mc
Bowen et al <sup>14</sup> 1924		Perna, pé	49	12	71	28		
Bowen, Koenig <sup>4</sup> 1927	> 40	Perna, pé	72	16	91	48		
Morrison, Bogan <sup>5</sup> 1927	> 50	Perna, pé	30	36	35	63		
White, Waskow <sup>7</sup> 1948	± 30	Tronco, membros			200	70		
Silber et al <sup>12</sup> 1953	var.	Membros inferiores	3 500			1,5		
Ferrier <sup>6</sup> 1964	var.	R. popliteia				8		20,4
		Pés	250		250		8,8	23,6
Ferreira <sup>8</sup> 1972	var.	Tronco, membr. inferiores			75	14		
Dorner et al <sup>3</sup> 1977	var.	Membros inferiores	48	20	41	50		
Autores 1979	> 50	Tronco, membr. inferiores			74	50		

bilidade destes parâmetros na diabetes do adulto, relativamente à diabetes juvenil incluída nas séries em que se verificou essa correlação. Por outro lado, dada a dificuldade em efectuar perfis glicémicos significativos prolongados é impossível conseguir uma quantificação rigorosa da descompensação diabética, pelo que este dado só pode ser correlacionado de uma forma aproximada com o desenvolvimento da mediocalcinose.

Quadro 3

*Correlação de parâmetros clínicos da diabetes com a presença de calcificações arteriais globais (cg) ou devidas a mediocalcinoze (mc), apresentadas por diversos autores*

	Calcificação	Idade	Duração da diabetes (anos)	Correlações com Calcificação Arterial				
				Idade	Duração	Descompensação	Retinopatia	Arteriosclerose
White, Waskow <sup>10</sup> 1948	cg	± 30	> 20	+	+	+	-	-
Ferrier <sup>6</sup> 1964	mc	var.	var.	+	+	0	+	+
Dorner et al. <sup>3</sup> 1977	cg	var.	var.	+	+	-	0	+
Autores 1979	mc	> 50	> 5	+	+	0	0	+

Deduz-se dos trabalhos referidos, sobretudo se tivermos em conta que a calcificação arterial nos membros inferiores corresponde principalmente a arteriosclerose da média, que a mediocalcinoze apresenta uma frequência muito mais elevada no diabético que em indivíduos não diabéticos. Por outro lado, admite-se que, enquanto nos diabéticos a lesão aparece frequentemente em idades precoces, nos indivíduos não diabéticos é muito mais rara antes dos 50 anos, aumentando de frequência a partir desta idade.<sup>6</sup> A calcificação arterial idiopática da infância parece ser uma entidade distinta da mediocalcinoze.<sup>9</sup> Assim, considerando que a mediocalcinoze ocorre sobretudo em idades tardias e em variância com o factor diabético, pensamos que a escolha que fizemos de um grupo etário acima dos 50 anos, com diabetes de mais de 5 anos de duração, é a mais adequada para o estudo epidemiológico da afecção.

Ignora-se a razão da aparente responsabilidade da diabetes na predisposição para o desenvolvimento da mediocalcinoze. Por outro lado, nos indivíduos sem diabetes clínica portadores de mediocalcinoze, parece não haver incidência significativa de intolerância aos hidratos de carbono nas provas laboratoriais.<sup>6</sup>

Ao passo que o aumento de incidência de aterosclerose na diabetes tem sido atribuído ao factor dislipidémico,<sup>10</sup> não se suspeita de um substrato metabólico dependente da diabetes indutor da mediocalcinoze. As lesões típicas de mediocalcinoze surgem regularmente em estados de hiperparatiroidismo primário ou secundário e na intoxicação pela vitamina D. No entanto, embora na diabetes experimental se evidencie leve hiperparatiroidismo resultante de hipercalcúria, na diabetes humana não se demonstram alterações significativas da homeostase fosfo-cálcica.<sup>11</sup>

A calcificação de tecidos em degenerescência é um fenómeno generalizado, como acontece com gânglios tuberculosos, pleurisas, pericardites, bexiga bilhárzica, vasos arteriais anómalos, etc.. Mönckeberg e outros autores<sup>12</sup> postularam que na mediocalcinoze a deposição de cálcio antecede as lesões teciduais; contudo, julgamos não se poder excluir a hipótese de um processo prévio de envelhecimento da parede arterial condi-

cionante de calcifilaxia local. A diabetes parece acompanhar-se de uma aceleração do envelhecimento de vários tecidos. Tem-se admitido mesmo que a diabetes do adulto possa ser, ela própria, consequência de um envelhecimento precoce da célula  $\beta$  pancreática e que algumas das suas complicações, como a microangiopatia, a aterosclerose, a catarata e a osteoporose correspondem a processos degenerativos simultâneos<sup>18</sup>. A participação da mediocalcinose neste processo justificaria a correlação da sua incidência com a idade, duração da diabetes e graus evolutivos da microangiopatia e aterosclerose.

É claro que neste tipo de estudo estatístico, a existência de correlação entre os diversos parâmetros não significa, necessariamente, relação de causa e efeito, pois pode corresponder simplesmente a desenvolvimentos paralelos, dependentes do factor tempo.

Não podemos, além disso, pôr de parte a hipótese de a aterosclerose e a mediocalcinose constituírem um processo fisiopatológico independente da parede dos grandes vasos, sem ligação directa com as outras complicações da diabetes, hipótese que, aliás, se coaduna com as conclusões do nosso trabalho.

As possíveis implicações clínicas da mediocalcinose também não foram ainda bem averiguadas. Desconhecem-se consequências da afecção na circulação de órgãos como o rim, coração, cérebro, etc.. As crianças com calcificação arterial idiopática, que é uma situação afim, morrem frequentemente por insuficiência coronária aguda.<sup>9</sup> White e Waskow<sup>7</sup> referiram que na diabética com calcificação das artérias uterinas a mortalidade fetal atingia 90 %.

Relativamente às artérias dos membros inferiores pensa-se que a mediocalcinose não intervém directamente na evolução do síndrome isquémico macroangiopático, mas ignora-se o seu papel no desenvolvimento das alterações tróficas não isquémicas das extremidades inferiores, tão frequentes no diabético. Do ponto de vista prático, dada a correlação existente entre a mediocalcinose e a aterosclerose, a pesquisa radiológica das calcificações da média arterial nestas situações poderá, talvez, ajudar o cirurgião na opção por atitudes mais ou menos conservadoras.

Silbert e Lippmann<sup>12</sup> referiram que na sua série de 53 indivíduos com mediocalcinose, 17 sofriam de câimbras intensas de incidência nocturna que cediam rapidamente à administração de cálcio ou vitamina D. Em alguns diabéticos da nossa série com mediocalcinose, em que havia queixas deste tipo, habitualmente atribuídas a neuropatia sensitiva, obtivemos idênticos resultados com esta terapêutica.

A concluir, queremos realçar que a revisão da literatura sobre a mediocalcinose, em especial nas suas relações com a diabetes, nos mostrou que a patologia da afecção nos seus diferentes aspectos epidemiológicos, clínicos e patogénicos, carece ainda de estudo e esclarecimento convenientes. De facto, apresentam-se ainda muito insuficientes os dados fornecidos sobre a sua incidência, distribuição etária e carácter genotípico, tanto nos indivíduos diabéticos como nos não diabéticos e encontra-se mal definida a sua relação com outras complicações da diabetes, nomeadamente a aterosclerose. Do nosso estudo pode concluir-se, sobretudo, que a mediocalcinose tem frequência elevada na diabetes, que esta frequência se correlaciona, em termos estatísticos, com a idade dos doentes, com a duração da diabetes e com estigmas indicativos da presença de aterosclerose.

#### *Agradecimento*

Agradecemos a todos os que contribuíram para a realização deste trabalho e em especial à Dr.<sup>a</sup> Amália Nogueira, do Instituto Português de Oncologia pelo estudo estatístico, ao Dr. Eduardo Albarran, à Dr.<sup>a</sup> Arlete Costa e à Dr.<sup>a</sup> Luísa Silva, da Consulta

de Oftalmologia do Hospital Distrital de Setúbal pelos exames fundoscópicos efectuados e ao Dr. Duarte Silva, Interno Policlínico deste Hospital, pela composição iconográfica.

Prestamos a nossa homenagem à memória do Dr. Joaquim Alberto Jorge, radiologista do Hospital Distrital de Setúbal que efectuava um estudo radiológico complementar deste trabalho em indivíduos não diabéticos, quando foi acometido pela doença que o vitimou.

#### SUMMARY

##### CLINICAL CORRELATION OF MÖNCKEBERG'S MEDIAL CALCINOSIS IN DIABETES MELLITUS

The calcifications of Mönckeberg's arteriosclerosis and of atherosclerosis present with different radiological characteristics that permit the distinction between them. In a radiological study of arterial calcification of 74 diabetics we correlated the lesions of arteriosclerosis of Mönckeberg or medial calcinosis with several clinical parameters of the diabetic state and with the atherosclerotic calcifications. We found correlations of medial calcinosis with age, age of onset of diabetes, duration of diabetes, systolic arterial pressure, electrocardiographic changes, ischemic syndromes of lower extremities and atherosclerotic calcifications. In a revision of the literature about previous radiological studies of arterial calcification in diabetics and non diabetics our results are compared with the results referred by other authors. Pathogenic and physiopathological aspects of medial calcinosis are discussed.

#### BIBLIOGRAFIA

1. MÖNCKEBERG JG: *Virchows Arch (Pathol Anat)* 171: 1903, cit. por 9.
2. LINDBOM A: Arteriosclerosis and arterial thrombosis in the lower limb: roentgenological study. *Acta Radiol* 1950; suppl. 80.
3. DORNER M, ABERGEL S, WERTHENSCHLAG J et al: Étude radiologique des calcifications artérielles des membres inferieurs chez les diabetiques. *Sem Hop Paris* 1977; 53: 1045.
4. BOWEN BD, KOENIG EC: Arteriosclerosis and diabetes; including a roentgenological study of the lower extremities. *Bull Buffalo Gen Hosp* 1927; 5: 31, cit. por 7.
5. MORRISON LB, BOGAN IK: Calcification of the vessels in diabetes. A roentgenographic study of the legs and feet. *JAMA* 1929; 92: 1424.
6. FERRIER IM: Radiologically demonstrable arterial calcification in diabetes mellitus. *Australas. Ann Med* 1964; 13: 222.
7. WHITE P and WASKOW E: *Proc Am Diab Ass* 1948; 8: 141.
8. FERREIRA FMF: Estudo das alterações da membrana basal na diabetes mellitus. Dissertação de doutoramento, Universidade de Lourenço Marques, 1972.
9. MORAN JJ, BECKER SM: Idiopathic arterial calcification of infancy. *Am J Clin Pathol* 1959; 31: 513.
10. SOSENKO JM, BRESLOW JL, MIETTINEN OS, GALBAY KH: Hyperglycemia and plasma lipid levels: a prospective study of young insulin-dependent diabetic patients. *N Engl J Med* 1980; 302: 650.
11. HEATH H, LAMBERT PW, SERVICE FJ, ARNAUD SB: Calcium homeostasis in diabetes mellitus. *J Clin Endocr Metab* 1979; 49: 462.
12. SILBERT MD, LIPPMAN HI: Mönckeberg arteriosclerosis. *JAMA* 1953; 151: 1176.
13. CAHILL GF: The diabetic pancreas. *N Engl J Med* 1978; 299: 410.
14. BOWEN BD, KOENIG EC, VIELE A: A study of the lower extremities in diabetes as compared with non-diabetic states, from the standpoint of x-rays findings, with particular reference of arteriosclerosis and diabetes. *Bull Buffalo Gen Hosp* 1924; 2: 35, cit. por 7.

Pedido de separatas: F. M. Fonseca Ferreira  
Consulta de Diabetes  
Hospital Distrital de Setúbal  
Setúbal. Portugal.