

Klinički značaj intramamarnih arterijskih kalcifikacija kod žena sa dijabetes melitusom

Zorica Milošević*, Jelica Bjekić†, Stanko Radulović†, Branislav Goldner*

KBC „Bežanijska kosa“, *Dijagnostički imaging centar, †Klinika za internu medicinu, Beograd, KBC „Zvezdara“, ‡Klinika za internu medicinu, Beograd

Cilj: Poznato je da intramamarne arterijske kalcifikacije uočene prilikom mamografije kao deo generalizovane dijabetesne makroangiopatije mogu indirektno da ukažu na dijabetes melitus. Radi utvrđivanja kliničkog značaja ovog nalaza cilj rada je analiza učestalosti i životne dobi pri ispoljavanju arterijskih kalcifikacija kod žena sa dijabetesom u odnosu na žene bez dijabetesa, kao i uticaja dijabetesne polineuropatije, tipa i dužine trajanja dijabetesa na njihovo ispoljavanje. **Metode:** U prospektivnoj studiji su analizovane mamografije 113 žena sa dijabetesom (21 sa dijabetesom tipa 1 i 92 sa dijabetesom tipa 2) i 208 žena bez dijabetesa kao kontrolna grupa, uz korišćenje posebnog upitnika sa podacima o tipu, komplikacijama i dužini trajanja dijabetesa. Statistička obrada podataka je obavljena Mann-Whitneyevim testom. **Rezultati:** Intramamarne arterijske kalcifikacije su utvrđene mamografskim pregledom kod 33,3% žena sa dijabetesom tipa 1, kod 40,2% sa dijabetesom tipa 2 i kod 8,2% žena u kontrolnoj grupi sa statistički značajnom razlikom između žena sa dijabetesom tipa 1 i kontrolne grupe ($p=0,0001$), kao i žena sa dijabetesom tipa 2 i kontrolne grupe ($p=0,0001$). Žene sa intramamarnim kalcifikacijama i dijabetesom tipa 1 su bile mlađe u odnosu na žene sa kalcifikacijama iz kontrolne grupe (medijana 52 godine u odnosu na 67 godina, $p=0,001$), dok nije postojala statistički značajna razlika u životnoj dobi između žena sa kalcifikacijama i dijabetesom tipa 2 (61 godina) u odnosu na kontrolnu grupu ($p=0,176$). Kod žena sa dijabetesom učestalost polineuropatije je bila veća u grupi sa intramamarnim arterijskim kalcifikacijama (52,3%) u odnosu na žene bez kalcifikacija (26,1%) ($p=0,005$), dok nije postojala povezanost kalcifikacija i dužine trajanja dijabetesa. **Zaključak:** Rezultati našeg rada podržavaju stav da intramamarne arterijske kalcifikacije nađene prilikom mamografije mogu da budu znak koegzistirajućeg dijabetesa, te ih u slučaju preuranjene pojave treba navesti u radiološkom izveštaju.

Ključne reči: dijabetes melitus; aa. mammae; kalcinoza; mamografija.

Uvod

Osnovna namena mamografske dijagnostike je detekcija malignih i benignih promena u dojkama. Pored njih, prilikom mamografije mogu da se vide znaci oboljenja sistemskog karaktera izvan domena onkologije, kao što su intramamarne arterijske kalcifikacije. Kod osoba treće životne dobi one su često pridružen nalaz u sastavu ateroskleroze. Međutim, prema pojedinim autorima, intramamarne arterijske kalcifikacije mogu indirektno da ukažu na poremećaj glikoregulacije kao odraz preuranjene generalizovane ateroskleroze kod žena sa dijabetesom (1, 2), dok drugi ne-

giraju klinički značaj ovog nalaza smatrajući da su intramamarne arterijske kalcifikacije nezavisne od dijabetesa, već su neposredno vezane samo za stariju životnu dob u kojoj je učestalost dijabetesa takođe veća (3).

Radi analize značaja intramamarnih arterijskih kalcifikacija kod žena sa dijabetesom prvi cilj rada je poređenje učestalosti i životne dobi u kojoj se ispoljavanju intramamarne arterijske kalcifikacije kod žena sa dijabetesom u odnosu na žene bez dijabetesa. Drugi cilj je analiza parametara koji kod žena sa dijabetesom mogu da utiču na učestalost arterijskih kalcifikacija (tip i dužina trajanja dijabetesa, pridružena neuropatija).

Metode

U Dijagnostičkom *imaging* centru KBC „Bežanijska kosa“ u prospektivnoj dvogodišnjoj studiji analizovane su mamografije 113 žena sa dijabetesom, i to 21 žene sa dijabetesom tipa 1 (životna dob ranga 35–56 godina, medijana 48 godina) i 92 sa dijabetesom tipa 2 (životna dob ranga 35–75 godina, medijana 54 godine), svrstanih na osnovu standardnih kliničkih kriterijuma podele dijabetesa melitusa (4). Podaci o dijabetesu su dobijani na osnovu posebno osmišljenog upitnika za bolesnike, kao i izveštaja sa endokrinološkog pregleda obavljenog unutar 6 meseci pre mamografije. Kontrolnu grupu je činilo 208 žena bez dijabetesa (životna dob ranga 35–75 godina, medijana 52 godine).

Kod svih ispitanica je urađena standardna nativna mamografija obe dojke iz dva pravca na mamografskom aparatu Mammo Diagnost SC – Philips. Mamografije su rađene sa različitim primarnim onkološkim indikacijama. Arterijske intramamarne kalcifikacije su evidentirane uz analizu osnovnih mamografskih elemenata od značaja za onkološku dijagnozu.

Statistička obrada podataka je obavljena Mann-Whitneyevim testom uz nivo značajnosti $p < 0,05$.

mlađe od žena sa dijabetesom tipa 2 ($p=0,003$, $Z=-2,828$) i kontrolne grupe ($p=0,001$, $Z=-3,155$), dok razlika između žena sa dijabetesom tipa 2 i kontrolne grupe nije bila statistički značajna ($p=0,176$, $Z=-1,353$).

Tabela 1

Životna dob ispitanica sa mamografski utvrđenim arterijskim kalcifikacijama u dojkama

Ispitanice	Životna dob (godine)		
	srednja vrednost	SD	medijana
Žene sa dijabetesom tipa 1	51,43	3,26	52,00
Žene sa dijabetesom tipa 2	60,35	7,79	61,00
Kontrolna grupa	63,59	7,66	67,00

U grupi žena sa dijabetesom izvršena je zatim analiza dužine trajanja dijabetesa i učestalosti polineuropatije, kao i poređenje ovih parametara između žena sa intramamarnim arterijskim kalcifikacijama na mamografiji ($n=44$) i bez njih ($n=69$) (tabela 2). Statistički značajna razlika između ove dve grupe nađena je u odnosu na pridruženu polineuropatiju, dok nije postojala u odnosu na dužinu trajanja dijabetesa.

Tabela 2

Intramamarne arterijske kalcifikacije kod žena sa dijabetesom u odnosu na dužinu trajanja dijabetesa i polineuropatiju

Obeležja	Arterijske kalcifikacije		Mann-Whitney test	
	da ($n=44$)	ne ($n=69$)	Z	p
Trajanje dijabetesa (godine)				
Srednja vrednost	12,89	10,71		
SD	9,99	8,74		
Medijana	9	8	-1,24	0,214
Polineuropatija (broj žena, %)				
da	23 (52,30%)	18 (26,10%)	-2,81	0,005
ne	21 (47,70%)	51 (73,90%)		

Rezultati

Intramamarne arterijske kalcifikacije u grupi sa tipom 1 dijabetesa imalo je 33,3% žena (7 od 21), dok su u grupi sa tipom 2 bile prisutne kod 40,2% žena (37 od 92). U kontrolnoj grupi intramamarne arterijske kalcifikacije su utvrđene kod 8,2% žena (17 od 208). Učestalost arterijskih kalcifikacija je bila statistički značajno različita između žena sa dijabetesom tipa 1 i kontrolne grupe ($p=0,0001$, $Z=-3,580$), kao i žena sa dijabetesom tipa 2 i kontrolne grupe ($p=0,0001$, $Z=-6,650$), dok nije bila značajna između žena sa dijabetesom tipa 1 i tipa 2 ($p=0,561$, $Z=-0,581$).

Životna dob žena sa dijabetesom tipa 1, tipa 2 i u kontrolnoj grupi sa arterijskim kalcifikacijama uočenih mamografijom data je u tabeli 1. U grupi sa intramamarnim arterijskim kalcifikacijama žene sa dijabetesom tipa 1 bile su

Diskusija

Arterijske kalcifikacije uočene mamografijom imaju tipičnu sliku i spadaju u nesumnjivo benigne promene. Vide se kao paralelne trakaste krećne senke različite dužine nalik na železničku prugu, što odražava kalcijumske depozite u zidu arterija. One se sreću kod arterioskleroze i hiperparatiroidizma, posebno sekundarnog, u sastavu hronične bubrežne insuficijencije (5).

Kod obolelih od dijabetesa intramamarne arterijske kalcifikacije su deo generalizovane dijabetesne makroangiopatije. Njen osnovni patohistološki supstrat je ateroskleroza, u vidu akcelersane forme sa razvijenijim i rasprostranjenijim promenama u odnosu na osobe bez dijabetesa. Ateroskleroza se nalazi 1,5–6 puta češće kod obolelih od dijabetesa nego u opštoj populaciji i odgovorna je za 2–3 puta

veću incidencu infarkta miokarda i cerebrovaskularnih insulta kod dijabetesnih bolesnika. Dijabetes je posebno kod žena faktor rizika za aterosklerozu (6).

Mönckebergova kalcifikantna skleroza medije je drugi moguć uzrok intramamarnih arterijskih kalcifikacija kod žena sa dijabetesom. Iako se pretežno javlja na arterijama mišića donjih ekstremiteta, i to kod obolelih od dijabetesa tipa 2, dokazana je u arterijama dojke u mamografskoj i patohistološkoj korelacijskoj studiji Kargela i saradnika (7). Mönckebergova skleroza medije je takođe prediktor kardiovaskularnog morbiditeta. Bez obzira na to što je neokluzivna promena, ona smanjuje rastegljivost zida arterije i tako dovodi do nedovoljne distalne perfuzije (8).

U našoj studiji učestalost arterijskih kalcifikacija je bila veća u grupi žena sa dijabetesom tipa 1 (33,3%) i tipa 2 (40,2%) u odnosu na kontrolnu grupu (8,2%), iako su žene sa dijabetesom tipa 1 i kalcifikacijama bile mlađe u odnosu na žene sa intramamarnim arterijskim kalcifikacijama u kontrolnoj grupi (52 godine u odnosu na 67 godina, medijana), odnosno bez statistički značajne razlike u životnom dobu između žena sa dijabetesom tipa 2 i kontrolne grupe (61 godina u odnosu na 67 godina, medijana). Navedeni rezultati govore u prilog stava o neposrednoj povezanosti dijabetesa i intramamarnih arterijskih kalcifikacija, a protiv stava da su one isključivo propratna pojava procesa starenja.

Početni radovi o značaju arterijskih kalcifikacija u dojcima bolesnica sa dijabetesom su bili protivrečni. Baum i saradnici 1980. godine navode da intramamarne arterijske kalcifikacije mogu da ukažu na okultni dijabetes, dok je njihova učestalost čak 51% kod osoba lečenih zbog dijabetesa ili sa naše hiperglikemijom i glikozurijom, a samo kod 6,7% u opštoj populaciji (9). Schmitt i Threatt 1984. godine negiraju ovu povezanost. Analizujući mamografije 169 žena sa dijabetesom od kojih je 16% imalo mamografski vidljive kalcifikacije, oni ukazuju da je 85% žena sa kalcifikacijama bilo starije od 60 godina i zaključuju da ne postoji direktna veza između arterijskih kalcifikacija i dijabetesa (10). Prema radu Sicklesa i Galvina korelacija između intramamarnih arterijskih kalcifikacija i dijabetesa je slaba, bez kliničkog značaja (11).

Međutim, holandska studija proistekla iz mamografskog skrininga za karcinoma dojke (Kemmeren i saradnici, 1996. godine) dokazuje veću učestalost intramamarnih arterijskih kalcifikacija kod žena sa dijabetesom (15,4%) u odnosu na 9,1% u opštoj populaciji, kao i dvostruko veći rizik od kardiovaskularnog mortaliteta kod žena sa dijabetesom i intramamarnim arterijskim kalcifikacijama u odnosu na grupu žena sa kalcifikacijama, ali bez dijabetesa (12). Moshvedi i saradnici uporednom analizom mamografskih i koronarografskih nalaza ispituju vezu između intramamarnih arterijskih kalcifikacija, koronarne bolesti i dijabetesa i zaključuju da su intramamarne arterijske kalcifikacije kod žena mlađih od 59 godina faktor rizika za nastanak koronarne bolesti, posebno ukoliko je pridružen dijabetes (13).

Veća učestalost arterijskih kalcifikacija u dojkaма u našoj studiji u odnosu na neke od navedenih podataka iz li-

terature može da bude posledica doslednije detekcije kalcifikacija, jer je naša studija bila prospektivna, a arterijske kalcifikacije obavezni element analize mamografije. Inače, intramamarne arterijske kalcifikacije, kao sigurno benigne, nisu obavezni deo radiološkog izveštaja, pa je moguće da retrospektivne studije zasnovane samo na mamografskim izveštajima daju nerealno manju učestalost kalcifikacija.

Makroangiopatija je vodeći uzrok morbiditeta obolelih od dijabetesa tipa 2 (14). Za dijabetes tipa 1 je karakteristična mikroangiopatija sa posledičnom retinopatijom i nefropatijom, koje se razvijaju u mlađoj životnoj dobi, dok su veće i srednje arterije, u koje spada mamarna arterija, tek kasnije zahvaćene. U našoj studiji učestalost intramamarnih arterijskih kalcifikacija je bila procentualno veća kod žena sa dijabetesom tipa 2 (40,2%) nego sa tipom 1 (33,3%), iako ne i statistički značajna. Moguće tumačenje ovog rezultata je selekcija ispitanica na osnovu životne dobi, uslovljena korišćenjem mamografije u detekciji arterijskih kalcifikacija. Naime, mamografska dijagnostika se primenjuje u populaciji žena starijih od 35 godina, kada histološka grada formiranih dojki omogućava zadovoljavajuću senzitivnost u otkrivanju patoloških promena. Stoga su žene sa dijabetesom tipa 1 u našoj studiji bile srednje a ne mlađe životne dobi, u rasponu od 35 do 56 godina. Dokazano je da se početni funkcionalni ispadi u cirkulaciji arterija potkolenice (*aa. poplitea, tibialis posterior, dorsalis pedis*) kod obolelih od dijabetesa tipa 1 zbivaju relativno rano, prosečno oko trideset šeste godine života (15). Moguće je da se makroangiopatija u arterijama dojki razvija sličnom dinamikom, uz ogradu da je zbog specifičnosti pojedinih lokalizacija vaskularnog sistema neophodno dalje istraživanje. Za sada, drugi podaci iz literature o intramamarnim arterijskim kalcifikacijama kod žena sa dijabetesom tipa 1 ne postoje, jer je u prethodnim studijama analizovana samo opšta grupa bolesnica bez klasifikacije na pojedine tipove dijabetesa.

U našem radu podatak o polineuropatiji je postojao kod 52,3% žena sa dijabetesom i intramamarnim arterijskim kalcifikacijama, a samo kod 26,1% žena sa dijabetesom bez arterijskih kalcifikacija u dojkaма, što je statistički značajna razlika. Prema podacima iz literature, angiopatija u regiji potkolenice je češća kod dijabetesnih bolesnika sa polineuropatijom (16, 17). Stoga, veća učestalost polineuropatije kod pozitivnog nalaza intramamarnih arterijskih kalcifikacija može posrednim putem da ukaže na paralelu između intramamarnih arterijskih kalcifikacija i drugih, klinički značajnijih lokalizacija makroangiopatije, kao što je regija donjih ekstremiteta.

Rasprostranjenost arterijskih kalcifikacija na mamografiji je različita i individualna. Početne kalcifikacije su na kratkom segmentu, često su lokalizovane samo u jednom zidu arterije i vide se tek pod uvećanjem lupom. Nasuprot njima, razvijene kalcifikacije se lako uočavaju kao difuzna, razgranata mreža intenzivnih paralelnih krećnih senki na gotovo celoj arborizaciji intramamarne arterije. Navedene razlike su svakako posledica progresivnog toka angiopatije u dojkaма. U našoj studiji nije nađena korelacija intrama-

marnih arterijskih kalcifikacija i dužine trajanja dijabetesa, jer nije vršena kvantitativna analiza kalcifikacija, za koju i ne postoje prihvaćeni standardi, već su nalazi svrstavani u dve grupe: bez intramamarnih kalcifikacija i sa kalcifikacijama, bez obzira na njihovu ekstenzivnost. Takođe, nezavisnost učestalosti intramamarnih arterijskih kalcifikacija od dužine trajanja dijabetesa može da bude posledica njihovog relativno ranog ispoljavanja u toku bolesti.

Zaključak

Rezultati naše studije potvrđuju značaj mamografskog nalaza arterijskih kalcifikacija kod žena sa dijabetesom. Iako lokalizacija ateroskleroze i Mönckebergove skleroze

medije u dojka nema neposredne kliničke posledice, ona može da ukaže na generalizovane vaskularne promene i pruži još više podataka od osnovnog cilja mamografije – detekcije malignih promena u dojka. Stoga, radiolog treba da navede u mamografskom izveštaju nalaz preuranjenih arterijskih kalcifikacija, koje se kod žena sa dijabetesom sreću na prelazu pete u šestu deceniju života, za razliku od opšte populacije gde se nalaze u sedmoj deceniji. Sledeći podatke iz literature, preuranjene intramamarne arterijske kalcifikacije treba da budu indikacija za kliničko-laboratorijsko ispitivanje glikoregulacije pod sumnjom na okultni dijabetes, dok ovaj nalaz kod žena sa već dijagnostikovanim dijabetesom označava veći rizik od kardiovaskularnih i cerebrovaskularnih komplikacija.

L I T E R A T U R A

1. van Noord PA, Beijerinck D, Kemmeren JM, van der Graaf Y. Mammograms may convey more than breast cancer risk: breast arterial calcification and arterio-sclerotic related diseases in women of the DOM cohort. *Eur J Cancer Prev* 1996; 5(6): 483–7.
2. Kopans DB. Vascular calcifications. In: *Kopans DB*, editor. *Breast Imaging*. Philadelphia: Lippincott; 1998. p. 362–3.
3. Lanyi M, editor. *Diagnosis and Differential Diagnosis of Breast Calcifications*. Berlin: Springer-Verlag; 1988. p. 176–7.
4. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus [editorial]. *Diabetes Care* 1997; 20(7): 1183–97.
5. Feder JM, de Paredes ES, Hogge JP, Wilken JJ. Unusual breast lesions: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics* 1999; 19: S11–26.
6. Baumgartl HJ, Standl E. The atherosclerotic process and its exacerbation by diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2001; 109 Suppl 2: S487–92.
7. Kragel PJ, Aquino MO, Fiorella R, Chapman J. Clinical, radiographic, and pathologic features of medical calcific sclerosis in the breast. *South Med J* 1997; 90(5): 518–21.
8. Lehto S, Niskanen L, Suhonen M, Ronnema T, Laakso M. Medial artery calcification. A neglected harbinger of cardiovascular complications in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996; 16(8): 978–83.
9. Baum JK, Comstock CH, Joseph L. Intramammary arterial calcifications associated with diabetes. *Radiology* 1980; 136(1): 61–2.
10. Schmitt EL, Threatt BA. Relationship of mammographic intra-arterial calcifications and diabetes. *South Med J* 1984; 77(8): 988–9.
11. Sickles EA, Galvin HB. Breast arterial calcification in association with diabetes mellitus: to weak a correlation to have clinical utility. *Radiology* 1985; 155(3): 577–9.
12. Kemmeren JM, Beijerinck D, van Noord PA, Banga JD, Deurenberg JJ, Pameijer FA, et al. Breast arterial calcifications: association with diabetes mellitus and cardiovascular mortality. Work in progress. *Radiology* 1996; 201(1): 75–8.
13. Moshedy AC, Puthawala AH, Kurland RJ, O'Leary DH. Breast arterial calcification: association with coronary artery disease. Work in progress. *Radiology* 1995; 194(1): 181–3.
14. Birrer M. Macroangiopathy in diabetes mellitus. *Vasa* 2001; 30(3): 168–74.
15. Chew JT, Tan SB, Sivathasan C, Pavanni R, Tan SK. Vascular assessment in the neuropathic diabetic foot. *Clin Orthop* 1995; (320): 95–100.
16. Young MJ, Adams JE, Anderson GF, Boulton AJ, Cavanagh PR. Medial arterial calcification in the feet of diabetic patients and matched non-diabetic control subjects. *Diabetologia* 1993; 36(7): 615–21.
17. Edmonds ME. Medial arterial calcification and diabetes mellitus. *Z Kardiol* 2000; 89 Suppl 2: 101–4.

Rad je primljen 11. III 2003. god.

Abstract

Milošević Z, Bjekić J, Radulović S, Goldner B. Vojnosanit Pregl 2004; 61(2):
: 163–167.

**CLINICAL SIGNIFICANCE OF INTRAMAMMARY ARTERIAL CALCIFICATIONS
IN DIABETIC WOMEN**

Background. It is well known that intramammary arterial calcifications, diagnosed by mammography as a part of generalized diabetic macroangiopathy, may be an indirect sign of diabetes mellitus. Hence, the aim of this study was to determine the incidence of intramammary arterial calcifications, the patient's age when the calcifications occur, as well as to observe the influence of diabetic polyneuropathy, type, and the duration of diabetes on the onset of calcifications, in comparison with non-diabetic women. **Methods.** Mammographic findings of 113 diabetic female patients (21 with type 1 diabetes and 92 with type 2), as well as of 208 nondiabetic women (the control group) were analyzed in the prospective study. The data about the type of diabetes, its duration, and polyneuropathy were obtained using the questionnaire. Statistical differences were determined by Mann-Whitney test. **Results.** Intramammary arterial calcifications were identified in 33.3% of the women with type 1 diabetes, in 40.2% with type 2, and in 8.2% of the women from the control group, respectively. The differences comparing the women with type 1, as well as type 2 diabetes and the controls were statistically significant ($p=0.0001$). Women with intramammary arterial calcifications and type 1 diabetes were younger comparing to the control group (median age 52 years, comparing to 67 years of age, $p=0.001$), while there was no statistically significant difference in age between the women with calcifications and type 2 diabetes (61 years of age) in relation to the control group ($p=0.176$). The incidence of polyneuropathy in diabetic women was higher in the group with intramammary arterial calcifications (52.3%), in comparison to the group without calcifications (26.1%), ($p=0.005$). The association between intramammary arterial calcifications and the duration of diabetes was not found. **Conclusion.** The obtained results supported the theory that intramammary arterial calcifications, detected by mammography, could serve as markers of co-existing diabetes mellitus and therefore should be specified in radiologic report in case of their early development.

Key words : diabetes mellitus; mammary arteries; calcinosis;
mammography.