

KLINIKINIAI TYRIMAI

Metabolinio sindromo ir jo komponentų sąsajos su akies obuolio junginės kraujagyslių pokyčiais

Goda Miniauskienė, Vytautas Jašinskas
Kauno medicinos universiteto Akių ligų klinika

Raktažodžiai: metabolinis sindromas, akies obuolio junginės kraujagyslės, konjunktyvinis indeksas, rizikos veiksniai.

Santrauka. Darbo tikslas. Nustatyti ir įvertinti metabolinio sindromo ir jo komponentų sąsajas su akies obuolio junginės kraujagyslių pokyčiais tarp vidutinio amžiaus Kauno miesto gyventojų.

Tirtųjų kontingentas ir tyrimo metodai. Ištirti 382 (170 vyrų ir 212 moterų) 38–39 metų Kauno miesto gyventojai, nuo 1976 m. dalyvaujantys Juvenalinės hipertenzijos ilgalaikio stebėjimo tyrime. Metabolinis sindromas nustatytas remiantis JAV Nacionalinės cholesterolio švietimo programos suaugusiųjų gydymo gairių III kriterijais. Akies obuolio junginės kraujagyslės ir mikrocirkuliacija ištirtos nekontaktinės biomikroskopijos būdu padidinus 18, 35, 60 kartų. Vertinti kraujagyslių sienelių pokyčiai, kraujo srovė, ekstravazaliniai pokyčiai, apskaičiuotas kiekybiškai junginių mikrocirkuliaciją apibendrinantis dydis – konjunktyvinis indeksas.

Rezultatai. Metabolinis sindromas nustatytas 10,7 proc. tiriamųjų. Konjunktyvinio indekso vidurkis buvo 2,35 balo didesnis tiriamiesiems, kuriems diagnozuotas metabolinis sindromas ($p=0,003$). Apskaičiavus atskirų metabolinio sindromo komponentų konjunktyvinio indekso vidurkius, rasta, kad didžiausias konjunktyvinio indekso vidurkių pokytis buvo dėl hiperglikemijos ($p=0,02$) ir centrinio nutukimo ($p=0,05$). Metabolinis sindromas labiausiai susijęs su venų išsiplėtimu ($\bar{S}S=3,78$, 95 proc. PI 1,86–7,72), arterijų susiaurėjimu ($\bar{S}S=1,98$, 95 proc. PI 0,97–4,09), sumažėjusiu arterijų ir venų skersmens santykiu ($\bar{S}S=2,35$, 95 proc. PI 1,13–4,98), padidėjusiu venų vingiuotumu ($\bar{S}S=2,24$, 95 proc. PI 1,06–4,82). Daugiafaktorinė logistinė analizė parodė, kad metaboliniam sindromui prognozuoti buvo reikšmingi du junginių kraujagyslių požymiai: išsiplėtęs venų ($\bar{S}S=3,38$, 95 proc. PI 1,43–7,99) ir susiaurėjęs arterijų ($\bar{S}S=2,22$, 95 proc. PI 0,98–5,01) skersmuo.

Išvados. Metabolinis sindromas yra reikšmingai susijęs su šiais akies obuolio junginės kraujagyslių pokyčiais: venų išsiplėtimu, arterijų susiaurėjimu, sumažėjusiu arterijų ir venų skersmens santykiu, padidėjusiu venų vingiuotumu. Tiek konjunktyvinis indeksas, tiek atskiri junginės kraujagyslių pokyčiai galėtų būti svarbūs požymiai prognozuojant metabolinį sindromą, tačiau reikalingi ilgalaikiai metabolinio sindromo ir junginės kraujagyslių sąsajų tyrimai.

Įvadas

Lietuvoje iki 2001 m. buvusios teigiamos daugelio demografinių, sergamumo bei mirtingumo rodiklių kaitos tendencijos jau nuo 2001 m. ėmė krypti sveikatai nepalankia kryptimi. Tai rodo lėtinių degeneracinių ligų, tokių kaip kraujotakos sistemos, piktybinių navikų, sergamumo didėjimas. Pagrindinė mirties priežastimi Lietuvos gyventojų mirčių struktūroje išlieka širdies ir kraujagyslių ligos (ŠKL) (54,4 proc. visų mirusiųjų). Sergantieji ŠKL Lietuvoje 2006 m. sudarė 16,6 proc. visos populiacijos. Didžiausia dalis sergan-

čiųjų kraujotakos sistemos ligomis teko sergantiesiems hipertenzine liga (2005 m. – 10,7 proc., 2006 m. – 11,6 proc. visų šalies gyventojų). Epidemiologinių tyrimų duomenimis, tikrasis arterinės hipertenzijos paplitimas populiacijoje yra beveik dukart didesnis nei registruojamas sveikatos priežiūros įstaigose. Didėja ne tik ŠKL, bet ir cukrinio diabeto (CD) paplitimas: tarp vyresnių nei 35 metų gyventojų 2001 m. CD buvo registruota 2,3 proc., o 2006 m. – jau 3,1 proc. gyventojų (1). Panašios lėtinių neinfekcinių ligų paplitimo didėjimo tendencijos ir kitose šalyse (2, 3).

Žinoma, kad ŠKL rizika ypač padidėja sergantiesiems metaboliniu sindromu (MS) ir CD, todėl manoma, kad sergamumo ir mirtingumo nuo ŠKL didėjimas gali būti susijęs su metabolinio sindromo plitimu (4–6).

Metabolinis sindromas – tai įvairių organizmo metabolinių sutrikimų visuma, apibūdinama atsparumu insulinui ar gliukozės netoleravimu, centriniu nutukimu, aterogenine dislipidemija (padidėjusiu trigliceridų (TG) ir sumažėjusiu didelio tankio lipoproteinų cholesterolio (DTL-C) kiekiu kraujyje) ir arterine hipertenzija (AH) (7). Išsivysčiusiose pasaulio šalyse MS paplitimas svyruoja nuo 15 iki 40 proc. ir priklauso nuo socialinių, ekonominių bei genetinių veiksnių, o pirmieji požymiai dažniausiai išryškėja atsiradus antsvoriui (8–10). Apžvelgus medicinos mokslinę literatūrą, randama nedaug tyrimų, kurie nagrinėtų MS ir akies junginių kraujagyslių pokyčių sąsajas, nors atskirų MS komponentų ryšys su akių ligomis plačiai aprašytas. Įrodyta, kad arterinis kraujospūdis, tiesiogiai siejamas su tinklainės, junginės kraujagyslių pokyčiais, akispūdžiu, yra kataraktos rizikos veiksnys (11–15). Nustatyta, kad antsvoris, padidėjęs kūno masės indeksas (KMI), centrinio tipo nutukimas didina kataraktos riziką (16). Epidemiologinių studijų duomenimis, tinklainės kraujagyslių pokyčiai susiję su padidėjusiu cholesterolio, trigliceridų kiekiu kraujyje (17, 18). Hiperglikemija, blogai kontroliuojamas CD skatina diabetinės retinopatijos atsiradimą, didina kataraktos, glaukomos riziką (19–22).

MS labiausiai sietinas su stambiųjų kraujagyslių aterosklerozinėmis ligomis (23, 24). Kol kas nepakankamai surinkta mokslškai pagrįstų duomenų, kokie pokyčiai vyksta smulkiosiose kraujagyslėse sergant MS (17, 25, 26).

Šio darbo tikslas – nustatyti akies obuolio junginės smulkiųjų kraujagyslių pokyčių ryšį su metaboliniu sindromu ir jo komponentais.

Tirtųjų kontingentas ir tyrimo metodai

Tirtųjų kontingentas – 2002–2003 m. atvykę pasitikrinti Juvenalinės hipertenzijos ilgalaikio stebėjimo tyrimo dalyviai. PSO iniciatyva 1976–1977 m. buvo pradėta Tarptautinė epidemiologinė Juvenalinės hiper-

tenzijos programa (27). Vėliau visi šios programos dalyviai pakviesti dalyvauti ilgalaikiame Juvenalinės hipertenzijos stebėjimo tyrime, kurio metu atlikti keturi pasirinktos kohortos pakartotiniai sveikatos patikrinimai (28). Į ketvirtąjį patikrinimą 2002–2003 m. atvyko 485 asmenys (atsako dažnis – 52,7 proc.), iš jų pas oftalmologą – 382 asmenys (55,5 proc. moterų ir 45,5 proc. vyrų).

Sveikatos tyrimo metodai

1. Antropometriniai matavimai:

- Ūgis (cm) matuotas medicinine ūgio matuokle 0,5 cm tikslumu.
- Svoris (kg) nustatytas sveriant medicininėmis svarstyklėmis 100 g tikslumu. Tiriamieji buvo sveriami be avalynės ir viršutinių drabužių.
- Kūno masės indeksas (KMI) apskaičiuotas pagal formulę ($KMI = \text{kūno masė (kg)} / \text{ūgis}^2 \text{ (m)}^2$)
- Liemens apimtis (cm) matuota centimetrine juoste 0,5 cm tikslumu.

2. Arterinis kraujospūdis (AKS) matuotas tiriamajam sėdint, tris kartus kas tris minutes, vidutinė reikšmė apskaičiuota iš trijų matavimų.

3. Biocheminiams kraujo tyrimams kraujo imta iš alkūninės venos tiriamajam nevalgius ne mažiau kaip 12 val. Tirtos bendrojo cholesterolio (BCHOL), didelio tankio lipoproteinų cholesterolio (DTL-C), trigliceridų (TG), gliukozės koncentracijos (mmol/l) kraujo serume.

Metabolinis sindromas nustatytas pagal JAV Nacionalinės cholesterolio švietimo programos suaugusiųjų gydymo gairių III kriterijus, esant bet kuriems trimis ar daugiau kriterijams išvardytiems pirmoje lentelėje (7).

Akies obuolio junginės kraujagyslių tyrimo metodai

1. Priekinio akies segmento biomikroskopija atlikta plyšine lempa „CARL ZEISS“ (Vokietija). Abi akys tirtos nekontaktiniu būdu padidinus 18, 35 ir 60 kartų, įvertintos junginių kraujagyslės ir mikrocirkuliacija išoriniuose (viršutiniame ir apatiniame) bei vidiniuose (viršutiniame ir apatiniame) akies obuolio segmen-

1 lentelė. Metabolinio sindromo žymenys

Rizikos veiksnys	Vertinimo kriterijai
Arterinis kraujospūdis	≥130/85 mmHg
Glikemija plazmoje nevalgius	≥6,1 mmol/l
Centrinis nutukimas (liemens apimtis)	vyras – >102 cm, moterims – >88 cm
Trigliceridai	≥1,7 mmol/l
Didelio tankio lipoproteinų cholesterolis	vyras – <1,03 mmol/l, moterims – <1,29 mmol/l

tuose. Tyrimas atliktas per įmanomai trumpesnę laiką stengiantis išvengti stiprios šviesos ir šilumos poveikio junginių mikrocirkuliacijai. Vertintas kraujagyslių (arteriolių, venulių, kapiliarų) skersmuo, spindis, vingiuotumas, aneurizmos kraujagyslių sienelėse, arteriolių ir venulių skersmens santykis, kraujo srovės greitis ir tolygumas, ekstravazaliniai pokyčiai (kraujosruvos, hemosiderino sankaupos, junginių lipidinė infiltracija) (29).

2. Apskaičiuotas junginių mikrocirkuliaciją kiekybiškai apibendrinantis dydis – konjunktyvinis indeksas (KI). Tai balais išreikšta kraujagyslių, kraujotakos ir ekstravazalinių pokyčių suma. Vienu balu vertinami pradiniai ar pavieniai pokyčiai, dviem – įsisenėję ar dauginiai pokyčiai. Didžiausia galimų pokyčių suma galėjo sudaryti 51 balą (30).

Statistinė duomenų analizė

Statistinė analizė atlikta naudojant standartinius statistinius paketus „STATISTICA 5.0a“ ir „SPSS for Windows 12.0“.

Tolydiesiems kintamiesiems įvertinti taikytas vidurkis (m) ir jo vidutinis kvadratinis nuokrypis (SN) arba 95 proc. pasikliautinis intervalas (PI). Esant normaliajam skirstiniui, dviejų grupių vidurkių skirtumai nepriklausomoms imtims lyginti taikant Stjudento (t) kriterijų. Neparametrinių dydžių arba esant nenormaliajam duomenų pasiskirstymui, vidurkių skirtumai lyginti naudojant Mann-Whitney U testą. Kelių grupių vidurkių skirtumo hipotezė pradžioje tikrinta naudo-

jant dispersinės analizės (ANOVA) metodą ir Fišerio kriterijų.

Kokybinių požymių tarpusavio priklausomumas įvertintas pagal Pirsono (χ^2) kriterijų. Priklausomai nuo imčių dydžio taikytas tikslusis ir asimptominis chi kvadrato (χ^2) kriterijus. Norint įvertinti nepriklausomą junginių kraujagyslių pokyčių įtaką metaboliniam sindromui, atlikta vienfaktorinė ir daugiafaktorinė logistinė regresija. Rizikai įvertinti taikytas šansų santykis (ŠS) ir jo 95 proc. pasikliautinis intervalas.

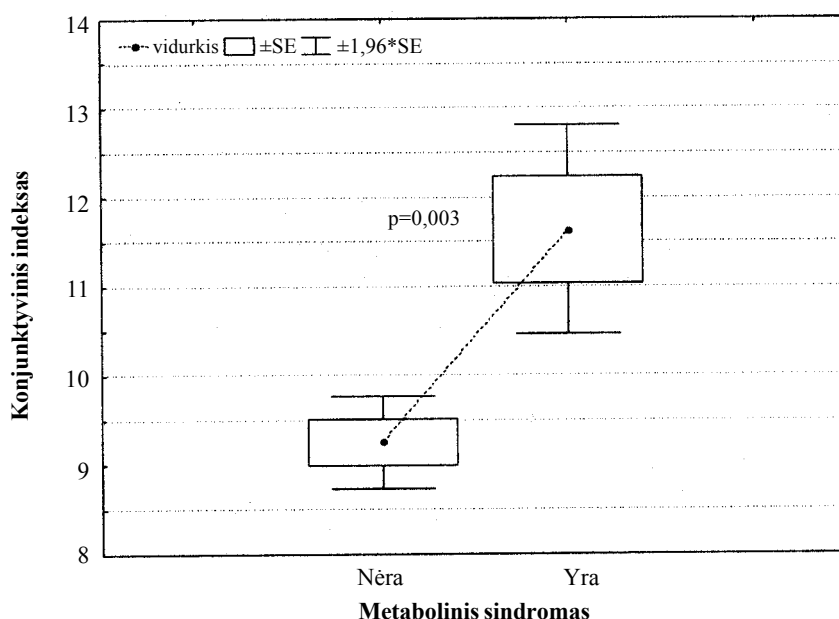
Tikrinant statistines hipotezes, pasirinktas 0,05 reikšmingumo lygmuo.

Rezultatai

Metabolinis sindromas pagal JAV Nacionalinės cholesterolio švietimo programos suaugusiųjų gydymo gairių III kriterijus nustatytas 41 (10,7 proc.) asmeniui: 24 vyrams (14,1 proc.) ir 17 moterų (8,0 proc.) ($p=0,06$).

Antroje lentelėje pateiktais duomenimis, visi antropometrinių (išskyrus ūgį), biocheminių, klinikinių bei akių rodiklių vidurkiai tarp tiriamųjų, kuriems nustatytas metabolinis sindromas, buvo didesni.

KI vidurkis buvo didesnis tiriamiesiems, kuriems nustatytas metabolinis sindromas ir skyrėsi 2,35 balo ($p=0,003$): vyrams – 1,88 balo ($p=0,07$), moterims – 2,41 balo ($p=0,04$). KI vidurkių lyginamieji duomenys, priklausomai nuo metabolinio sindromo buvimo, pateikiami pirmame paveiksle.



1 pav. Konjunktyvinio indekso vidurkių ir dispersijų palyginimas tarp asmenų, sirgusių ir nesirgusių metaboliniu sindromu

±SE – standartinė paklaida, ±1,96*SE – 95 proc. pasikliautinis intervalas.

2 lentelė. Klinikinių, antropometrinių, laboratorinių akių tyrimų rodmenų palyginimas tarp asmenų, turinčių ir neturinčių metabolinį sindromą

Rodikliai	Visi n=382			Vyrai n=170			Moterys n=212		
	Metabolinis sindromas		p	Metabolinis sindromas		p	Metabolinis sindromas		p
	nėra n=341	yra n=41		nėra n=146	yra n=24		nėra n=195	yra n=17	
	m±SN	m±SN		m±SN	m±SN		m±SN	m±SN	
Ūgis (m)	1,72 ±0,09	1,76± 0,09	0,01	1,79± 0,07	1,81± 0,06	0,19	1,67± 0,06	1,69± 0,06	0,19
Svoris (kg)	74,32 ±13,59	100,61 ±17,56	0,001	81,47 ±11,85	103,17 ±16,68	0,001	68,66 ±12,17	97,00 ±18,64	0,001
KMI (kg/m ²)	24,96 ±3,76	32,53 ±5,57	0,001	25,33 ±3,32	31,47 ±5,21	0,001	24,62 ±4,03	34,03 ±5,87	0,001
Liemens apimtis (cm)	82,78 ±11,22	103,83 ±13,84	0,001	89,01 ±9,40	104,67 ±11,90	0,001	78,11 ±10,17	102,65 ±16,50	0,001
Sistolinis AKS (mmHg)	127,73 ±14,52	145,73 ±17,97	0,001	133,24 ±14,38	149,71 ±20,26	0,001	123,38 ±13,08	140,12 ±12,68	0,001
Diastolinis AKS (mmHg)	84,77 ±11,26	99,54 ±13,06	0,001	88,99 ±11,34	102,29 ±13,74	0,001	81,39 ±10,03	95,65 ±11,28	0,001
Gliukozės konc. (mmol/l)	5,27 ±0,45	6,07 ±1,28	0,001	5,40 ±0,43	6,20 ±1,61	0,001	5,18 ±0,45	5,88 ±0,58	0,001
BCHOL (mmol/l)	5,66 ±0,98	6,44 ±1,42	0,001	5,72 ±1,03	6,71 ±1,54	0,001	5,62 ±0,93	6,05 ±1,17	0,08
DTL-C (mmol/l)	1,55 ±0,35	1,18 ±0,26	0,001	1,48 ±0,34	1,15 ±0,27	0,001	1,61 ±0,35	1,24 ±0,25	0,001
TG (mmol/l)	1,01 ±0,55	2,14 ±0,78	0,001	1,15 ±0,70	2,19 ±0,78	0,001	0,91 ±0,37	2,06 ±0,78	0,001
Konjunktyvinis indeksas (KI)	9,28 ±4,85	11,63 ±3,83	0,003	10,29 ±4,78	12,17 ±4,09	0,07	8,47 ±4,74	10,88 ±3,39	0,04

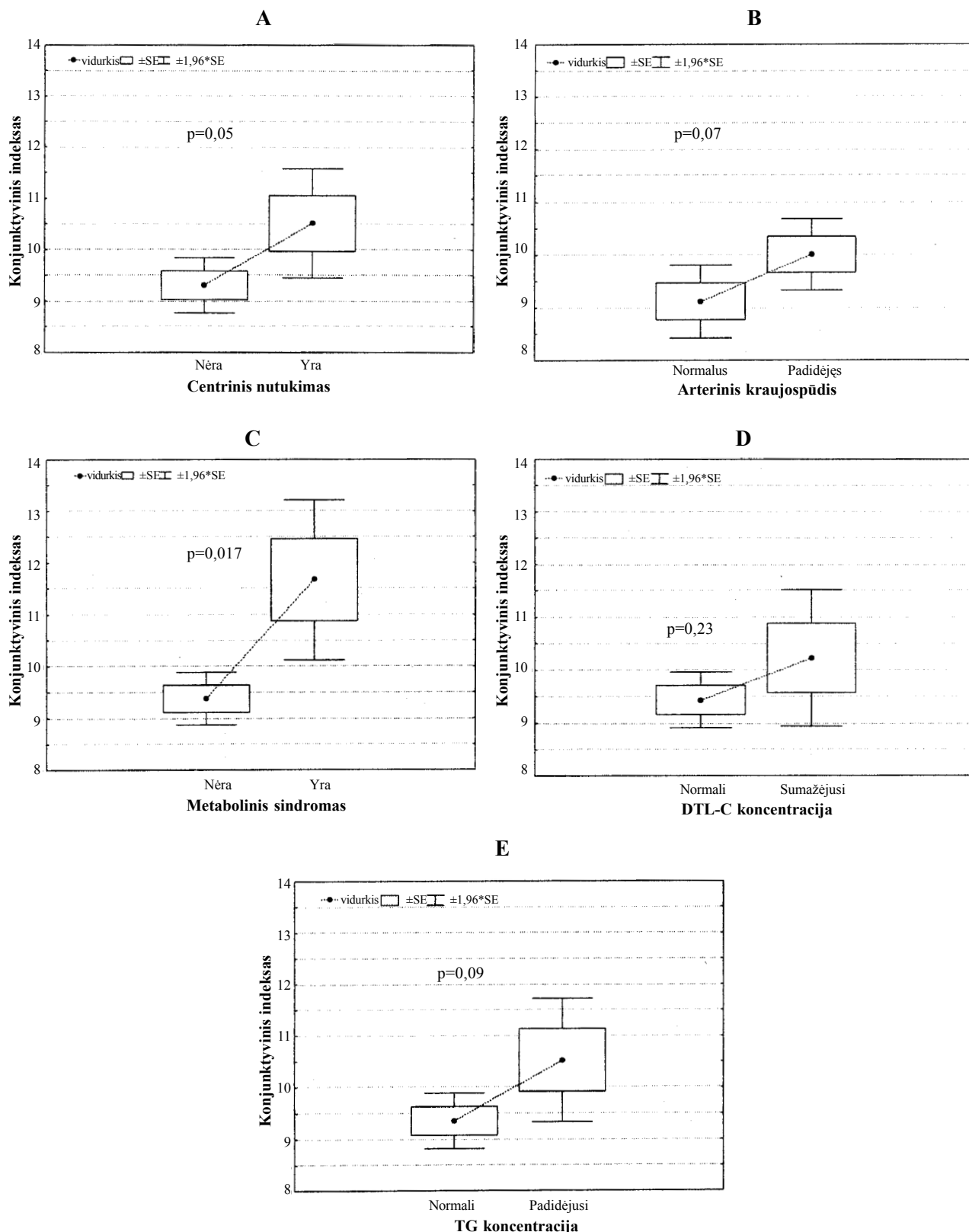
m±SN – vidurkis ir standartinis nuokrypis, KMI – kūno masės indeksas, BCHOL – bendrasis cholesterolis, DTL-C – didelio tankio lipoproteinų cholesterolis, TG – trigliceridai.

Apskaičiavus atskirų metabolinio sindromo komponentų KI vidurkius, rasta, kad didžiausią KI vidurkių pokytį lėmė hiperglikemija (2,29 balo, $p=0,02$) ir centrinis nutukimas (1,21 balo, $p=0,05$). Vertinant pagal AH ar padidėjusio TG kiekio buvimą, šiems tiriamiesiems nustatyti didesni KI vidurkiai, tačiau $p=0,07$ ir $p=0,09$, atitinkamai. Lyginant asmenis, turinčius sumažėjusį ir normalų DTL-C kiekį, statistiškai reikšmingo KI vidurkių skirtumo nepavyko nustatyti (2 pav.).

Atskirų junginės kraujagyslių pokyčių analizė parodė, kad dažniausiai MS sergantiems asmenims rastas venų išsiplėtimas ($\bar{S}S=3,78$, $p=0,001$), sumažėjęs arterijų ir venų skersmens santykis ($\bar{S}S=2,35$, $p=0,02$), padidėjęs venų vingiuotumas ($\bar{S}S=2,24$, $p=0,03$), arterijų susiaurėjimas ($\bar{S}S=1,98$, $p=0,06$). Vertinant junginių kraujotaką, MS didino sulėtėjusios kraujo srovės

kapiliaruose ($\bar{S}S=1,7$) ir eritrocitų agregacijos arterijose ($\bar{S}S=1,78$) riziką, bet nereikšmingai. Moterims, kurioms diagnozuotas MS, 2,2 karto dažniau nustatytos junginių kraujagyslių verpstinės ir maišelinės aneurizmos (verpstinių $\bar{S}S=3,34$, $p=0,03$, maišelinių $\bar{S}S=3,01$, $p=0,05$) lyginant su moterimis, kurioms nerasta MS. O vyrams MS nebuvo susijęs su junginių kraujagyslių aneurizmų dažnio didėjimu. Daugelis kitų junginės kraujagyslių pokyčių, esant MS, nors ir nereikšmingai, tačiau dažniau rasta vyrams.

Atlikus vienfaktorinę logistinę analizę ir nustačius požymius, turinčius reikšmingą ryšį su MS arba nors tokio ryšio tendenciją, atlikta daugiafaktorinė analizė. Trečioje lentelėje pateikiami duomenys rodo, kad MS prognozavimui statistiškai reikšmingi buvo tik prasiplėtęs venų ir susiaurėjęs arterijų skersmuo junginėse. Eritrocitų agregacija arterijose, padidėjęs venų vin-



2 pav. Konjunktivinio indekso vidurkių ir dispersijų palyginimas priklausomai nuo metabolinio sindromo komponentų buvimo

A – centrinio nutukimo, B – padidėjusio arterinio kraujospūdžio, C – hiperglikemijos, D – sumažėjusios DTL-C koncentracijos, E – padidėjusios TG koncentracijos.

$\pm$ SE – standartinė paklaida, $\pm 1,96*SE$ – 95 proc. pasikliautinasis intervalas.

DTL-C didelio tankio lipoproteinų cholesterolis, TG – trigliceridai.

3 lentelė. Daugiafaktorinė logistinė analizė: priklausomas kintamasis – metabolinis sindromas, nepriklausomi kintamieji – junginės kraujagyslių pokyčiai

Junginės kraujagyslių pokyčiai	ŠS	95 proc. PI	p
Venų išsiplėtimas	3,38	1,43–7,99	0,01
Arterijų susiaurėjimas	2,22	0,98–5,01	0,05
Eritrocitų agregacija arterijose	2,00	0,77–5,22	0,16
Padidėjęs venų vingiuotumas	1,79	0,76–4,19	0,18
Maišelinės aneurizmos venose	1,69	0,80–3,58	0,17
Pailgėjusios limbo arkados	1,46	0,62–3,44	0,39
Sulėtėjusi kraujo srovė kapiliaruose	1,46	0,58–2,65	0,42
Išsitiesinę arterijų vingiai	1,39	0,60–3,24	0,44
Nelygus venų spindis	1,01	0,46–2,23	0,98
Verpstinės aneurizmos venose	1,06	0,49–2,34	0,88
Padidėjęs kapiliarų vingiuotumas	0,95	0,43–2,07	0,89
Sumažėjęs arterijų ir venų skersmens santykis	0,82	0,33–2,04	0,66
Sulėtėjusi kraujo srovė venose	0,86	0,33–2,21	0,75

ŠS – šansų santykis, 95 proc. PI – 95 proc. pasikliautinis intervalas.

4 lentelė. Veiksnių, susijusių su metaboliniu sindromu, daugiafaktorinė logistinė analizė

Veiksny	ŠS	95 proc. PI	p
Centrinis nutukimas	64,75	9,88–124,18	<0,001
Padidėjęs AKS	1,03	0,99–1,08	0,12
Hiperglikemija	3,84	1,33–11,01	0,01
Padidėjęs TG kiekis	85,86	15,90–225,00	<0,001
Sumažėjęs DTL-C kiekis	3,86	1,74–5,71	0,001
Konjunktyvinis indeksas	2,11	0,94–3,30	0,22

ŠS – šansų santykis, 95 proc. PI – 95 proc. pasikliautinis intervalas, AKS – arterinis kraujospūdis, DTL-C didelio tankio lipoproteinų cholesterolis, TG – trigliceridai.

giuotumas, aneurizmos venose ir pailgėjusios limbo arkados taip pat kelis kartus dažniau sietinos su MS, tačiau p reikšmė buvo ribinė ($p=0,16-0,18$).

Nagrinėtų veiksnių daugiafaktorinė logistinė analizė parodė, kad didžiausią riziką metaboliniam sindromui sudarė padidėjusi TG koncentracija, centrinis nutukimas bei sumažėjusi DTL-C koncentracija. KI, kaip apibendrinantis junginių kraujagyslių pokyčius dydis, taip pat vienas iš svarbių MS rizikos veiksnių ($\text{ŠS}=2,1$), tačiau $p=0,22$ (4 lentelė).

Rezultatų aptarimas

JAV Nacionalinė cholesterolio mokymo programa (NCEP ATP III) atkreipia dėmesį į tai, kad metabolinis sindromas padeda labiau suprasti daugelio ligų svarbą. MS turintiems žmonėms didėja širdies ir kraujagyslių ligų rizika, ji dažnai būna kur kas didesnė nei esant atskiriems MS komponentams (7). Be to, daugeliui

ŠKL, CD ir kitų ligų patogenezės išaiškinimui, diagnostikai, gydymo veiksmingumo kontrolei ir prognozei labai svarbus kraujo mikrocirkuliacijos tyrimas, nes mikrocirkuliacinė sistema pradeda reaguoti į patologinius procesus dar ikiklinikinėse stadijose (31, 32). Dabar pagausėjo mokslinių tyrinėjimų, kurie pradėjo keisti požiūrį į mikrocirkuliacijos patofiziologiją. Pasirodė, kad kapiliarinei kraujotakai reikšmingi ne tik periferinis kraujagyslių pasipriešinimas, sąlygotas arterinio spaudimo, bet ir insulino sukelti gliukozės metabolizmo pokyčiai (33).

Ši epidemiologinė studija – pirmoji Lietuvoje, kurioje nagrinėjama MS ir atskirų jo komponentų sąsaja su akies smulkiųjų kraujagyslių pokyčiais. Apžvelgus įvairias mokslinės literatūros bazes, pastebėta, kad daugiausia tyrinėjama arterinės hipertenzijos, CD, hiperlipidemijų poveikis mikrocirkuliacijai, dažniausiai – tinklainės (11, 12, 17, 18, 25, 26). Visai nedaug

atlikta junginės kraujotakos tyrimų: šie moksliniai tyrimai dažniausiai buvo siejami su arterine hipertenzija bei ateroskleroze (13, 29, 34–36). O duomenų apie MS, kaip įvairių veiksnių kompleksą, poveikį tinklainės kraujagyslėms pavyko rasti vos keliuose straipsniuose (37, 38).

Šio tyrimo duomenimis, metabolinis sindromas 38 metų asmenims nustatytas 10,7 proc. tiriamųjų (14,1 proc. vyrų ir 8,0 proc. moterų). Panašius duomenis pateikė ir Europos įvairių centrų jungtinė studija DECODE: 40–49 metų asmenims MS diagnozuotas 12,8 proc. vyrų ir 7,9 proc. moterų (8). JAV 20–39 metų grupėje MS nustatomas 10,7 proc. vyrų ir 18,0 proc. moterų, o 40–59 metų grupėje MS paplitimas padidėja tarp vyrų 3,1 karto (33,0 proc.), tarp moterų – 1,7 karto (30,6 proc.) (10). Tarp 35–44 metų Kauno miesto gyventojų PSO programa MONICA 2002 m. MS pagal NCEP ATP III kriterijus nustatė 14,9 proc. vyrų ir 12,1 proc. moterų (39). Mūsų nustatytas MS dažnis labiausiai atitiko jungtinės Europos studijos analogiškus duomenis, tačiau visiškai lyginti duomenis būtų netikslu, nes šiek tiek skyrėsi MS vertinimo kriterijai. MONICA tyrimas nustatė keturiais procentais didesnę MS paplitimą tarp moterų lyginant su mūsų tyrimo duomenimis.

Šio tyrimo duomenimis, metabolinis sindromas yra susijęs su junginės kraujagyslių pokyčiais. Dažniausiai rasta junginės kraujagyslių sienelių pokyčių: arterijų susiaurėjimas ($\bar{S}S=1,98$, $p=0,06$) ir venų išsiplėtimas ($\bar{S}S=3,78$, $p=0,001$), vingiuotumo padidėjimas venose ($\bar{S}S=2,24$, $p=0,03$), sumažėjęs arterijų ir venų skersmens santykis ($\bar{S}S=2,35$, $p=0,02$). Mikrocirkuliaciniai sutrikimai (sulėtėjusi kraujo srovė, eritrocitų agregacija) nebuvo dažnesni tarp MS turinčių asmenų. Konjunktyvinio indekso vidurkis asmenims, turintiems MS, buvo 2,35 balo didesnis nei jo neturintiems ($p=0,03$). Kadangi literatūroje tyrimų apie MS ir junginės kraujagyslių sąsajas nepavyko rasti, tačiau žinant, kad esama tam tikro paralelizmo tarp junginės ir tinklainės kraujagyslių pokyčių (34), mūsų atlikto tyrimo duomenis palyginome su kitų autorių darbais, nagrinėjantiais tinklainės kraujagyslių pokyčius MS metu. Kai kurie tyrėjai nurodo, kad pokyčių junginės kraujagyslėse randama dažniau ir net anksčiau nei akies dugne, ypač sergantiesiems AH (34). T. Wong su kolegomis nustatė, kad asmenims, kuriems yra MS, dažniau pasitaiko įvairių tinklainės mikrocirkuliacinės sistemos pokyčių, nepriklausomai nuo amžiaus, lyties, rasės, išsilavinimo, rūkymo bei alkoholinių gėrimų vartojimo. Jų tyrimo duomenimis, MS turintiems asmenims dažniausiai nustatyta retinopatija (mikroaneurizmos, smulkiosios kraujosruvos, kieti eksudatai) ($\bar{S}S=1,68$, 95 proc. PI 1,44–1,96), arterijų ir venų persikryžia-

vimo pokyčiai (Saliuso-Guno simptomai) ($\bar{S}S=1,3$, 95 proc. PI 1,16–1,45), arterijų susiaurėjimas ($\bar{S}S=1,23$, 95 proc. PI 1,2–1,35), venų išsiplėtimas ($\bar{S}S=1,3$, 95 proc. PI 1,18–1,48). Tačiau, atmetus CD ir AH sergančius tiriamuosius, pastebėta, kad retinopatijos rizika asmenims, turintiems MS, buvo mažesnė ($\bar{S}S=1,05$, 95 proc. PI 0,76–1,45). Nagrinėjant, kaip atskiri MS komponentai susiję su tam tikrais tinklainės pokyčiais, paaiškėjo, kad AH ir hiperglikemija labiausiai buvo susijusios su retinopatija (37). Šį priklausomumą galima paaiškinti tuo, kad, sergant CD ir AH, pažeidžiamas kraujo ir tinklainės barjeras, dėl to atsiranda ekstravazaliųjų pokyčių (40). Kiti tyrėjai nurodo, kad hiperglikemija bei CD dažniausiai susiję su junginės kraujagyslių spindžio prasipletimu bei gerai koreliuoja su panašiais pokyčiais tinklainėje (41). Mes tyrime didžiausią KI vidurkių skirtumą taip pat nustatėme tarp padidėjusios ir normalios glikemijų grupių (2,29 balo, $p=0,02$). Padidėjęs arterinis kraujospūdis didino KI vidurkį, bet mažiau (0,89 balo, $p=0,07$). KI vidurkių skirtumai, lyginant normalaus ir padidėjusio arterinio kraujospūdžio grupes, nustatyti ir ankstesniuose šios kohortos tyrimuose (35, 42).

Centrinis nutukimas, mūsų duomenimis, taip pat statistiškai reikšmingai didino KI vidurkį: jis buvo 1,21 balo didesnis lyginant su nenutukusiųjų KI. Kaip junginės kraujagysles veikia nutukimas, žinoma nedaug. Tačiau tinklainės mikrocirkuliacinėje sistemoje nutukusiems dažniausiai randamos platesnės venos lyginant su normalaus svorio žmonėmis (43). Australijos „Blue Mountains“ studija po penkerių metų pakartotinai ištyrė vyresnę nei 49 metų populiaciją, nustatė, kad nutukimo rizika didėja ($\bar{S}S=1,8$; 95 proc. PI 1,0–3,1) plėtėjant tinklainės venų diametrui (lyginant viršutinę ir apatinę venų skersmens kvintiles) (44). Nutukimo patogenetinis poveikis smulkiosioms kraujagyslėms iki šiol nepakankamai ištirtas. E. Serne eksperimentuose su žiurkėmis surado riebalų ląstelėse išsiskiriančias aktyvias medžiagas – adipokinus (laisvosios riebalų rūgštys, adiponektinas, leptinas), kurios, kaip manoma, tiesiogiai slopina smulkiausių arterijų vazodilatacinę funkciją ir taip sutrikdo kapiliarinę kraujotaką (33). Neatmetama ir nutukimo metu esančio oksidacinio streso poveikio galimybė kraujagyslių endotelio ląstelėms (45).

Trigliceridų ir didelio tankio lipoproteinų cholesterolio sąsajos su smulkiosiomis akies kraujagyslėmis taip pat nėra aiškios. Roterdamo studija nustatė, kad sumažėjęs DTL-C kiekis susijęs su padidėjusiu tinklainės venų skersmeniu ir sumažėjusiu arterijų ir venų skersmens santykiu (46). ARIC nustatė, kad tiek padidėjęs TG kiekis ($p=0,01$), tiek sumažėjęs DTL-C kie-

kis kraujyje ($p=0,08$) susiję su sumažėjusiu arterijų ir venų skersmens santykiu (18). Tačiau tie patys tyrėjai vėliau analizavo MS ir jo komponentų ryšį su tinklainės kraujagyslių pokyčiais. Šio tyrimo metu logistinės regresijos modelis neparodė, kad padidėjęs TG ir sumažėjęs DTL-C kiekis kraujyje didintų tinklainės kraujagyslių pokyčių riziką (37). Mūsų studija nustatė tik ribinio patikimumo ($p=0,09$) KI vidurkių skirtumą vertinant pagal TG padidėjusios ir normalios koncentracijos kiekį kraujyje, o KI vidurkių skirtumo pagal DTL-C sumažėjusios ir normalios koncentracijos grupių nerado.

Tyrimai rodo, kad, didėjant MS komponentų skaičiui, didėja mikrokraujagyslinių pokyčių dažnis tinklainėje (37). Šis priklausomumas atsispindėjo ir mūsų studijoje: KI vidurkių skirtumas buvo aukštesnis tarp MS turinčių ir neturinčių asmenų nei tarp atskirus MS komponentus turinčių ir neturinčių (1, 2 pav.). Junginių mikrocirkuliacijoje atsispindėjo tiek arterinei hipertenzijai, tiek aterosklerozei, tiek hiperglikemijai ir CD būdingi pokyčiai. Daugiafaktorinė logistinė analizė parodė, kad MS statistiškai reikšmingai didino riziką junginės kraujagyslių skersmens pasikeitimui (arterijų susiaurėjimui, venų išsiplėtimui). MS susijęs ir su padidėjusiu venų vingiuotumu bei aneurizmomis venose, tačiau duomenų patikimumas buvo ribinis ($p=0,16-0,17$) (3 lentelė). Kiti tyrėjai taip pat neatmeta MS kompleksinio poveikio mikrocirkuliacijai galimy-

bės (33, 37). Todėl šio sindromo metu esantys tinklainės kraujagyslių pokyčiai aiškinami skirtingais patogenetiniais mechanizmais. AH labiau būdingas arterijų susiaurėjimas, atsirandantis dėl sutrikusios kraujagyslių autoreguliacijos ir ilgalaikės spazminės būklės. Arterijų ir venų persikryžavimo pokyčiai (Saliuso-Guno simptomai) dažnai būna sąlygoti amžinių arteriosklerozinių procesų (intimos sustorėjimas, hialinizacija, sklerozė). Platesnis tinklainės venų diametras randamas hiperglikemijos ir CD metu, kaip hipoksijos ir acidozės pasekmė (37, 40, 46). Apibendrinus galima manyti, kad smulkiųjų kraujagyslių pokyčiai MS turintiems asmenims susiję su kraujagyslių endotelio disfunkcija bei perfuzijos sutrikimu.

Išvados

1. Metabolinis sindromas yra reikšmingai susijęs su šiais akies obuolio junginės kraujagyslių pokyčiais: venų išsiplėtimu, padidėjusiu venų vingiuotumu, sumažėjusiu arterijų ir venų skersmens santykiu, arterijų susiaurėjimu.

2. Tiek konjunktyvinis indeksas, kaip dydis, apibendrinantis junginių pokyčius, tiek atskiri kraujagyslių pokyčiai (ypač kraujagyslių skersmens pasikeitimas), galėtų būti svarbūs veiksniai prognozuojant MS, tačiau reikalingi ilgalaikiai tyrimai, kurių metu galima tiksliau nustatyti junginės kraujagyslių pokyčių sąsajas su MS.

Association of metabolic syndrome with abnormalities of bulbar conjunctival vessels

Goda Miniauskienė, Vytautas Jašinskas

Clinic of Eye Diseases, Kaunas University of Medicine, Lithuania

Key words: metabolic syndrome; bulbar conjunctival vessels; conjunctival index; risk factors.

Summary. *Aim.* To examine and evaluate the relationships of the metabolic syndrome and abnormalities of bulbar conjunctival vessels among middle-aged Kaunas population.

Material and methods. Analysis was performed on 383 asymptomatic persons aged 38–39 years (170 men and 212 women). Metabolic syndrome was defined using criteria of the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP ATP III). For determination of abnormalities in bulbar conjunctiva vessels and microcirculation, each participant underwent noncontact slit lamp examination. The changes of vessel walls and bloodstream, extravasal alterations were evaluated, and conjunctival index was calculated.

Results. Metabolic syndrome was present in 10.7% of individuals. Persons with metabolic syndrome had a 2.35-point higher conjunctival index compared to the controls ($P=0.003$). After evaluation of various components of metabolic syndrome to conjunctival index, it was determined that the greatest change in the means of conjunctival index was due to hyperglycemia ($P=0.02$) and central obesity ($P=0.05$). Metabolic syndrome was related to venular dilatation (OR=3.78; 95% CI, 1.86–7.72), arteriolar narrowing (OR=1.98; 95% CI, 0.97–4.09), decreased arteriolar-venular ratio (OR=2.35; 95% CI, 1.13–4.98), and increased venular tortuosity (OR=2.24; 95% CI, 1.06–4.82). Multiple logistic analysis revealed that venular dilatation (OR=3.38; 95% CI, 1.43–7.99) and arteriolar narrowing (OR=2.22; 95% CI, 0.98–5.01) were significant factors in the prognosis of metabolic syndrome.

Conclusions. Metabolic syndrome was significantly related to abnormalities of bulbar conjunctival vessels such as venular dilatation, arteriolar narrowing, decreased arteriolar-venular ratio, and increased venular tortuosity. Both conjunctival index and individual conjunctival microvascular changes may be prognostic factors for metabolic syndrome, but long-term studies on associations between metabolic syndrome and changes of bulbar conjunctival vessels are needed.

Correspondence to G. Miniauskienė, Clinic of Eye Diseases, Kaunas University of Medicine, Eivenių 2, 50009 Kaunas, Lithuania. E-mail: goda_min@delfi.lt

Literatūra

- Lietuvos Respublikos Seimas. Nacionalinės sveikatos tarybos metinis pranešimas, 2006. (The Parliament of the Republic of Lithuania. The ninth annual report of the National Health Board.) Available from: URL: <http://www3.lrs.lt/owa-bin/owaarepl/inter/owa/U0165514.pdf>
- WHO. Global strategy on diet, physical activity, and health. Cardiovascular disease: prevention and control. Available from: URL: <http://www.who.int/dietphysicalactivity/publications/facts/cvd/en/>
- Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes. Estimates for the year 2000 and projection for 2030. *Diabetes Care* 2004;27:1047-53.
- McNeill AM, Rosamond WD, Girman CJ, Golden SH, Schmidt MI, East HE, et al. The metabolic syndrome and 11-year risk of incident cardiovascular disease in atherosclerosis risk in communities study. *Diabetes Care* 2005;28:385-90.
- Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, Forsen B, Lahti K, Nissen M, et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2001;24:683-9.
- Isomaa B. A major health hazard: the metabolic syndrome. *Life Sci* 2003;73:2395-411.
- Expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:2486-97.
- Hu G, Qiao Q, Tuomilehto J, Balkau B, Borch-Johnsen K, Pyorala K; DECODE Study Group. Prevalence of the metabolic syndrome and its relation to all-cause and cardiovascular mortality in nondiabetic European men and women. *Arch Intern Med* 2004;164:1066-76.
- Gustienė O, Šlapikas R, Klumbienė J, Sakalauskienė G, Kubilius R, Bagdzevičiūtė S, et al. Metabolinio sindromo paplitimas tarp vidutinio amžiaus Kauno gyventojų. (The prevalence of metabolic syndrome in middle-aged in Kaunas population.) *Medicina (Kaunas)* 2005;41:867-76.
- Ford ES, Giles WH, Mokdad AH. Increasing prevalence of the metabolic syndrome among U.S. adults. *Diabetes Care* 2004;27:2444-9.
- Leung H, Wang JJ, Rochtchina E, Tang AG, Wong TY, Klein R, et al. Relationships between age, blood pressure, and retinal vessel diameters in an older population. *Invest Ophthalmol* 2003;44:2900-4.
- Sharrett AR, Hubbard LD, Cooper LS, Sorlie PD, Brothers RJ, Nieto FJ, et al. Retinal arteriolar diameters and elevated blood pressure. The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Am J Epidemiol* 1999;150:263-70.
- Davydova NG, Katsnelson LA, Gurtovaia EE. Changes in the bulbar conjunctiva in essential hypertension and symptomatic arterial hypertension. *Vestn Ophthalmol* 1990;106:37-9.
- Klein BEK, Klein R, Jensen SC, Linton KLP. Hypertension and lens opacities from the Beaver Dam Eye Study. *Am J Ophthalmol* 1995;119:640-6.
- Klein BEK, Klein R, Knudtson MD. Intraocular pressure and systemic blood pressure: longitudinal perspective: the Beaver Dam Eye Study. *Br J Ophthalmol* 2005;89:284-7.
- Klein BEK, Klein R, Lee KE, Jensen SC. Measures of obesity and age-related eye diseases. *Ophthalmic Epidemiol* 2001;8:251-62.
- van Leiden HA, Dekker JM, Moll AC, Nijpels G, Heine RJ, Bouter LM, et al. Blood pressure, lipids, and obesity are associated with retinopathy: the Hoorn study. *Diabetes Care* 2002;25:1320-5.
- Klein R, Sharrett AR, Klein BE, Chambless LE, Cooper LS, Hubbard LD, et al. Are retinal arteriolar abnormalities related to atherosclerosis? The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:1644-50.
- Tapp RJ, Shaw JE, Harper CA. The prevalence of and factors associated with diabetic retinopathy in the Australian population. *Diabetes Care* 2003;26:1731-7.
- Delcourt C, Cristol JP, Tessier F, Leger CL, Mitchel F, Papoz L. Risk factors for cortical, nuclear, and posterior subcapsular cataracts. The POLA Study. *Am J Epidemiol* 1998;151:497-504.
- Jacques PF, Moeller SM, Hankinson SE, Chylack LT Jr, Rogers G, Tung W, et al. Weigh status, abdominal adiposity, diabetes, and early age-related lens opacities. *Am J Clin Nutr* 2003;78:400-5.
- Bonovas S, Peponis V, Filioussi K. Diabetes mellitus as a risk factor for primary open-angle glaucoma: a meta-analysis. *Diabet Med* 2004;21:609-14.
- Gorter PM, Olijhoek JK, Van der Graaf Y, Algra A, Rabelink TJ, Visseren FL; SMART Study Group. Prevalence of metabolic syndrome in patients with coronary heart disease, cerebrovascular disease, peripheral arterial disease or abdominal aortic aneurism. *Atherosclerosis* 2004;173:361-7.
- McNeill AM, Rosamond WD, Girman CJ, Heiss G, Golden SH, Duncan BB, et al. Prevalence of coronary heart disease and carotid arterial thickening in patients with the metabolic syndrome (The ARIC study). *Am J Cardiol* 2004;94:1249-54.
- Abdul-Ghani M, Nawaf G, Navaf F, Itzhak B, Minuchin O, Vardi P. Increased prevalence of microvascular complications in type 2 diabetes patients with the metabolic syndrome. *Isr Med Assoc J* 2006;8:378-82.
- Costa LA, Canani LH, Lisboa HRK, Tres GS, Gross JL. Aggregation of features of the metabolic syndrome is associated with increased prevalence of chronic complications in type 2 diabetes. *Diabet Med* 2004;21:252-5.
- Torok E, Csukas M, Gyarfás I, editors. International Collaborative Study of Juvenile Hypertension. Budapest: Hungarian Institute of Cardiology; 1987. p. 287.
- Klumbienė J, Milašauskienė Ž, Misevičienė I, Šileikienė L, Zaborskis A. Ilgalaikis juvenalinės hipertenzijos tyrimas: ar-

- terinio kraujospūdžio kitimas nuo vaikystės iki brandaus amžiaus. (Longitudinal study of juvenile hypertension: changes in blood pressure from childhood to adulthood.) *Medicina* (Kaunas) 2001;37:1526-36.
29. Daktaravičienė E, Vaškelienė I. Akies obuolio junginės mikrocirkuliacijos pakitimai sergant ateroskleroze ir hipertenzine liga. Mokymo-metodinė priemonė. (Bulbar conjunctiva microcirculation changes in atherosclerosis and hypertension.) Vilnius: Lietuvos TSR sveikatos apsaugos ministerijos Leidybinė redakcinė taryba; 1984.
30. Shulpina NB, Shulcev GP, Moshetova LK, Smirnov VV. Narushenije mikrocirkuliaciji konjunktivy glaznova jabloka pri glomerulonephrite. Utchebnoje posobiye. (Disturbances of microcirculation in the bulbar conjunctiva in glomerulonephritis.) Moskva: COLIUV; 1982.
31. Khan F, Green FC, Forsyth S, Greene SA, Morris AD, Belch JJ. Impaired microvascular function in normal children: effects of adiposity and poor glucose handling. *J Physiol* 2003;551:705-11.
32. Jung F, Koleyke W, Spitzer S, Kiesewetter H, Ruprecht KW, Bach R, et al. Primary and secondary microcirculatory disorders in essential hypertension. *Clin Investig* 1993;71:132-38.
33. Serne EH, de Jongh RT, Eringa EC, IJzerman RG, Stehouwer CD. Microvascular dysfunction. A potential pathophysiological role in metabolic syndrome. *Hypertension* 2007;50:204-11.
34. Daktaravičienė E, Vaškelienė I. Akies junginės mikrocirkuliacijos klinikiniai aspektai. (Clinical aspects of microcirculation in the bulbar conjunctiva.) Vilnius: Mokslas; 1988.
35. Barzdžiukas VK. Sostojanije konjunktival'noj mikrocirkuliacii pri juvenil'noj arterial'noj gipertenzii (po dannym prospektivnovo epidemiologičeskovo issledovanija). (The state of the bulbar conjunctiva microcirculation in juvenile hypertension.) Kaunas: KMI; 1987.
36. Smirennaja YV, Polunin GS, Pirogova EP, Vorobeva OK, Makarov IA. Some aggregation parameters in the bulbar vessels used for assessing the clinical course of retinopathy in patients with essential hypertension and diabetes mellitus. *Vestn Ophthalmol* 1996;112:28-30.
37. Wong TY, Duncan BB, Golden SH, Klein R, Couper DJ, Klein BE, et al. Associations between the metabolic syndrome and retinal microvascular signs: the Atherosclerosis Risk In Communities study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45:2949-54.
38. Mule G, Nardi E, Cottone S, Cusimano P, Volpe V, Piazza G, et al. Influence of metabolic syndrome on hypertension-related target organ damage. *J Internal Med* 2005;257:503-13.
39. Domarkienė S, Černiauskienė LR, Rėklaitienė R, Lukšienė I, Margevičienė L, Tamošiūnas A, et al. Metabolinio sindromo ir jo komponentų paplitimas tarp vidutinio amžiaus Kauno gyventojų. (Prevalence of metabolic syndrome and its components among middle-aged population.) *Lietuvos endokrinologija* 2002;12:116-21.
40. Wong TY, Klein R, Klein BEK, Tielsch JM, Hubbard L, Nieto FJ. Retinal microvascular abnormalities and their relationship with hypertension, cardiovascular disease, and mortality. *Surv Ophthalmol* 2001;46:59-80.
41. Owen CG, Newsom RS, Rudnicka AR, Ellis TJ, Woodward EG. Vascular response of bulbar conjunctiva to diabetes and elevated blood pressure. *Ophthalmology* 2005;112:1801-8.
42. Janulevičienė I. Jaunų žmonių akių pakitimai bei jų ryšys su širdies ir kraujagyslių ligų rizikos veiksniais. (Eye changes and association with cardiovascular risk factors among young persons.) [dissertation]. Kaunas: KMU; 2000. p. 69-70.
43. Cheung N, Saw SM, Islam FM, Rogers SM, Shankar A, de Haseth K, et al. BMI and retinal vascular caliber in children. *Obesity* (Silver Spring) 2007;15:209-15.
44. Wang JJ, Taylor B, Wong TY, Chua B, Rochtchina E, Klein R, et al. Retinal vessel diameters and obesity: a population-based study in older persons. *Obesity* (Silver Spring) 2006;14:206-14.
45. Perticone F, Ceravolo R, Candigliota M, Ventura G, Iacopino S, Sinopoli F, et al. Obesity and body fat distribution induce endothelial dysfunction by oxidative stress: protective effect of vitamin C. *Diabetes* 2001;50:159-65.
46. Ikram MK, de Jong FJ, Vingerling JR, Witteman JC, Hofman A, Breteler MM, et al. Are retinal arteriolar or venular diameters associated with markers for cardiovascular disorders? The Rotterdam study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45:2129-34.

Straipsnis gautas 2007 10 22, priimtas 2008 02 08

Received 22 October 2007, accepted 8 February 2008