

Paragh György dr., Katona Evelin dr., DEOEC, I. Belgyógyászati Klinika, Debrecen

Antilipaemiás kezelés 2-es típusú diabéteszben

A DIABETES MELLITUS A FEJLETT, CIVILIZÁLT ORSZÁGOK EGYIK GYAKORI ANYAGCSERE-BETEGSÉGE, AMELY JELENTŐS MÉRTÉKBEN NÖVELI A KARDIOVASZKULÁRIS RIZIKÓTÉNYEZŐK KIALAKULÁSÁT. EZEN KARDIOVASZKULÁRIS RIZIKÓTÉNYEZŐK KÖZÜL JELENTŐS SZEREPEL BÍR A LIPIDABNORMALITÁS. A DIABETES MELLITUSBAN KIALAKULÓ HYPERTRIGLICERIDAEMIA, ALACSONY HDL-SZINT, KICSI, DENZ LDL ARÁNYÁNAK NÖVEKEDÉSE NAGYMÉRTÉKBEN ELŐSEGÍTI A KIS ÉS NAGY ARTÉRIÁK ATEROSZKLERÓZISÁT, AMELY MÁR A BETEGSÉG KEZDETI IDŐSZAKÁBAN ELKEZDŐDIK. EZÉRT FONTOS ISMERNI AZOKAT A LEHETŐSÉGEKET, AMELLYEL A DIABÉTESZES DYSLIPIDAEMIA HATÉKONYAN KEZELHETŐ. A SZERZŐK JELEN KÉZIRATUKBAN ENNEK RÖVID ÖSSZEFOGLALÓJÁT ADJÁK.

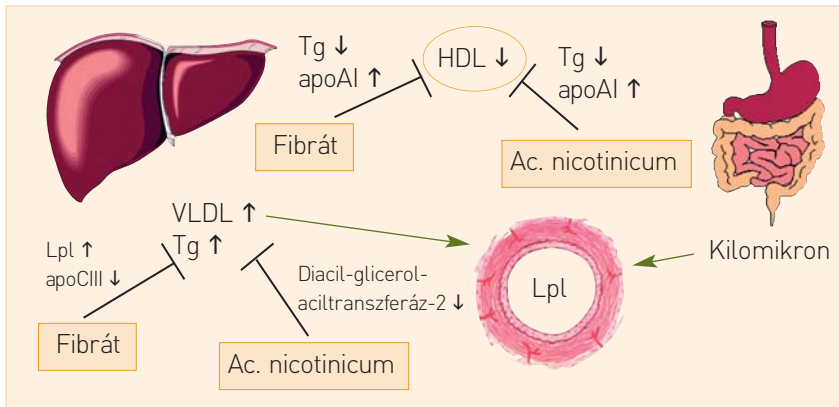
A diabetes mellitus gyakori megbetegedés, amely az utóbbi időben világméretű egészségügyi problémát jelent. A 2-es típusú diabetes mellitust gyakran megelőző impaired fasting glucose tolerancy (IFG) prevalenciája is nő. A betegség előfordulásának gyakorisága az európai populációban 3-5%, míg az amerikai lakosságban 3-8%. A világon mintegy 150 millióra becsülik a diabetes mellitusban szenvedők számát, amely 2025-re megduplázódik, és számuk mintegy 300 millió lesz. Mind az 1-es, mind a 2-es típusú diabetes mellitus prevalenciája nő világszerte, de a 2-es típusú diabétesz gyakorisága nagyobb mértékben nő, ami az elhízással és a csökkent fizikai aktivitással magyarázható. A diabétesz prevalenciája férfiakban és nőkben minden életkorban közel azonos, a 60 év feletti korosztályban férfiakban kissé magasabb az előfordulási gyakorisága. A diabéteszesek mintegy 90%-a a 2-es típusú diabéteszhez tartozik [3, 4]. A diabetes mellitus előfordulásának egyre növekvő aránya is szükségesszerűvé teszi azt, hogy a diabéteszben észlelhető lipidabnormalitással és annak kezelési lehetőségeivel még jobban megismerkedjünk, és ezáltal segítsük a kardiovaszkuláris szövődmények elleni küzdelmet.

A diabetes mellitusra jellemző lipideltérések

A 2-es típusú diabéteszre jellemző az inzulinreceptorok érzéketlensége az inzulin iránt. Ennek következtében az izom- és a zsírszövet nem tudja felvenni a glükózt, hyperglykaemia alakul ki. A hyperglykaemia miatt a pancreas béta-sejtjei fokozott mértékben termelnek inzulint, hogy áttörjék az inzulinrezisztenciát, így a hyperglykaemia mellett hyperinsulinaemia is kialakul. Mivel a zsírsejtek glükózfelvétele csökken, és az inzulinrezisztencia miatt csökken az inzulinhatás, fokozottabb mértékben mobilizálnak a zsírsejtek szabad zsírsavat. A hyperglykaemia, hyperinsulinaemia és az emelkedett szabadzsírsav-szint fokozza a máj endogén lipidszintézisét, nő a very low density lipoprotein (VLDL) termelése. Ennek eredményeként fokozódik a trigliceridben gazdag VLDL termelése. A fokozott termelésen kívül megfigyelhető a trigliceridben gazdag részecskék lebontásáért felelős lipoprotein-lipáz aktivitásának csökkenése is [1]. Ez is hozzájárulhat a 2-es típusú diabetes mellitusban észlelhető hypertrigliceridaemiához. A diabetes mellitusban étkezést követően a trigliceridszint jelentősen

megemelkedik, és 8 óra múlva sem éri el a kiindulási értéket. Ezt az állapotot posztprandiális hyperlipidaemiának nevezzük. Ennek a hátterében az áll, hogy fokozott az endogén trigliceridben gazdag VLDL-képződés, valamint a csökkent lipoprotein-lipáz aktivitás miatt telítettek az erek falához lehorgonyzott lipoprotein-lipáz enzimek, így az exogén táplálékkal felvett trigliceridek lebontása késik (1. ábra). Ezenkívül a triglicerid jelentős szerepet játszik a védő lipoprotein-frakció, a HDL képződésében. A triglicerid lebontása során felszabaduló foszfolipidek, a szabad koleszterin és apolipoproteinek építő elemei a HDL-nek. Amennyiben csökken ezen trigliceridben gazdag részecskék lebontása, csökken a HDL mennyisége is (2. ábra). Ezenkívül a trigliceridben gazdag lipoproteinekről a HDL a koleszterinészter transzferprotein (CETP) segítségével trigliceridet szállít a HDL-re, míg a HDL-ről koleszterinésztert a trigliceridben gazdag partikulára. Ennek eredményeként a HDL trigliceridtartalma nő, koleszterinészter-tartalma csökken, megváltozik a mérete, kicsi, denz HDL-lé válik, amely a hepaticus lipáz és a vesében elhelyezkedő kubulin és megalin receptorok által gyorsabban metabolizálódik. Ez is hozzájárulhat

1. ÁBRA: A LIPOPROTEIN-LIPÁZ MŰKÖDÉSE



erülhat a HDL csökkenéséhez. Ezenkívül a trigliceridszint növekedése megváltoztatja az LDL összetételét is. Stampfer és mtsai vizsgálatai alapján 2,3 mmol/l feletti trigliceridértéknél az LDL 90%-a a kicsi, denz kategóriába esik, míg a 0,9 mmol/l-nél kisebb trigliceridérték esetén főleg nagy LDL található. Ennek a jelentőségét az adja, hogy a kicsi, denz LDL könnyebben jut be a subendothelialis térbe, amely az ateroszklerózis színtere. Ezenkívül könnyebben oxidálódik, és az így módosult LDL-t a subendothelialis térben elhelyezkedő makrofágok felveszik, és ún. habos sejtekké alakulnak, amely az ateroszklerózis kezdeti lépése. Az előzőekből következik az, hogy a 2-es típusú diabetes mellitusra jellemző lipidtérés a hypertrigliceridaemia, a HDL-szint-csökkenés, a posztprandiális hypertriglyceridaemia és a kicsi, denz LDL arányának növekedése.

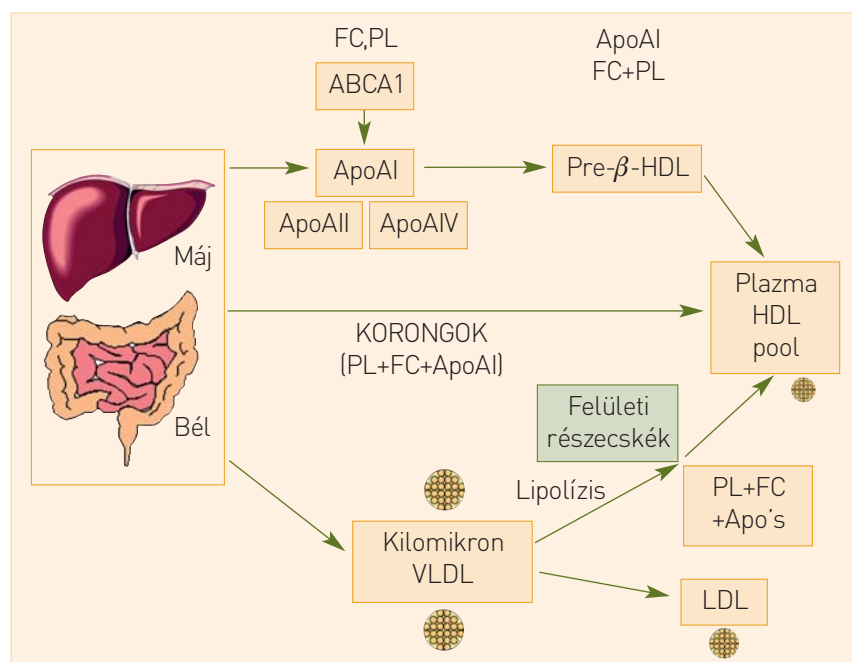
Lipidcsökkentőkkel végzett vizsgálatok tapasztalatai diabetes mellitusban

A diabetesben észlelhető dyslipidaemia jelentősen hozzájárulhat a kardiovaszkuláris szövődmények kialakulásához. Ezt 1999-ben a European NIDDM Policy Group is felismerte, és már akkor azt javasolta, hogy a jól beállított cukorbetegéknél nem elég a vércukorérték monito-

rozása, hanem a lipidszintek ellenőrzése is szükséges. Ideálisnak tartotta az olyan szénhidrát-anyagcserét, amelyhez 5,2 mmol/l-nél kisebb koleszterin, 1,7 mmol/l-nél kisebb triglicerid és 1,1 mmol/l-nél nagyobb HDL-koleszterinérték társult. A későbbiek során a lipidcsökkentő tanulmányok diabeteszes betegek al csoportjainak elemzése a Helsinki Heart tanulmányban, a 4S-tanulmányban, a CARE-tanulmányban azt igazolták, hogy a diabeteszes betegek haszna a lipidcsökkentő kezelésből legalább olyan vagy még nagyobb, mint a nem-diabeteszes populációnak. Ezen tanulmányok ered-

ményeit is figyelembe véve, 1998-ban az Amerikai Diabetes Társaság új lipidcélértékeket javasolt. Minden olyan diabeteszes beteg számára, akinek nagyérbetegsége van, vagy aki egynél több rizikófaktorral rendelkezik a 2,6 mmol/l-nél kisebb LDL-koleszterin a célérték, míg azon diabeteszes betegek számára, akiknek nincs rizikófaktor, a 3,0 mmol/l-es LDL-koleszterin szint elérése a cél. A Heart Protection tanulmányban mintegy 21 ezer beteg 5 évig történő simvastatin kezeléssel vizsgálták a simvastatin kardiovaszkuláris szövődményekre gyakorolt hatását. Ebben a tanulmányban 6000 cukorbetegot követtek. A 6000 betegből 3000 primer prevenció beteg volt, akinek nem volt definitív érbetegsége, 3000 definitív érbetegséggel rendelkező szekunder prevenció beteg volt. Azt igazolta ez a tanulmány, hogy 22%-kal csökkent a major kardiovaszkuláris esemény a diabeteszes betegekben. Ez a csökkenés minden LDL-szubkategoróriában megfigyelhető volt. Azokban az egyéneknél is, akiknél a kiindulási LDL alacsonyabb volt, mint 3 mmol/l és azokban az egyéneknél is, akiknek nem volt kardiovaszkuláris betegsége [2]. A CARDS-tanulmányban

2. ÁBRA: A TRIGLICERID HATÁSA A HDL-KÉPZŐDÉSRE



2838 definitív érbetegségben nem szenvedő diabéteszes beteget vizsgáltak. 10 mg atorvastatin kezelés mellett azt tapasztalták, hogy a kardiovaszkuláris esemény rizikója 37%-kal csökkent az atorvastatint szedő csoportban a placebocsoporthoz képest (3). A Lescol Intervention Prevention tanulmányban (LIPS) primer PTCA-val kezelt betegeket fluvastatin kezelésben részesítettek, és arra voltak kíváncsiak, hogy a major kardiovaszkuláris események hogyan változnak a nem kezelt csoporthoz képest. Azt észlelték, hogy a fluvastatin kezelés 22%-kal csökkentette a major kardiovaszkuláris eseményt. Érdekes módon a többér-betegeknél 34%-kal, a diabéteszes betegeknél pedig 47%-kal csökkent a kardiovaszkuláris esemény kockázata a 4 éves követés során (4). A fibrátokkal végzett vizsgálatok közül először a Helsinki Heart tanulmányban hívták fel arra a figyelmet, hogy a gemfibrozil alkalmazása csökkenti a kardiovaszkuláris rizikót (5). Később a VA-HIT-tanulmányba bevont 627 diabéteszes beteg vizsgálata azt mutatta, hogy a koronáriaesemény rizikója szignifikánsan, 24%-kal csökkent a gemfibrozil alkalmazása mellett (6). A DAIS-tanulmányban 418 cukorbeteg vizsgálata során 27%-os nem szignifikáns koronáriaesemény-csökkenést észleltek (7).

A lipidcsökkentő tanulmányok hatására létrejött szemléletváltozás a diabéteszes dyslipidaemia kezelésében

Ezek a tanulmányok is hozzájárultak ahhoz a szemléletváltozáshoz, amelynek eredményeként a lipidcsökkentő kezelés megkezdésekor ma már a betegeket rizikó kategóriába soroljuk. Azoknál a betegeknél, akik a nagy rizikó csoportba tartoznak, 2,6 mmol/l-es, a közepes rizikó kategóriába 3,4 mmol/l-es, az alacsony rizikó kategó-

1. TÁBLÁZAT: AJÁNLÁS A DIABÉTESZES BETEGEK KEZELÉSÉHEZ A RIZIKÓ-KATEGÓRIÁKNAK MEGFELELŐEN

| | | |
|----------------------|--------------------|--|
| DM+CVD | LDL>2,6 mmol/l | Életmódbeli változtatással együtt gyógyszer. |
| DM, CVD nincs | LDL 2,6–3,3 mmol/l | Kezdeni életmódbeli változtatással, amennyiben nem vezet eredményre gyógyszer. |
| DM, CVD nincs | LDL>3,4 mmol/l | Életmódbeli változtatással együtt gyógyszer. |
| DM, >40 év | LDL>3,4 mmol/l | Statin (HPS) |

riába 4,1 mmol/l-es az LDL-koleszterin célérték (8, 9). Az East West tanulmányban *Haffner* és *mtsai* arra hívták fel a figyelmet, hogy a diabéteszes betegek ugyanolyan rizikójúaknak tekinthetők, mint a korábbi szívinfarktuson átesett betegek, ami azt jelenti, hogy a diabéteszes betegek is a nagy rizikó kategóriába tartoznak (21). Az LDL-célértéken kívül a triglicerid-célérték 1,7 mmol/l alatti, HDL férfiaknál 1 mmol/l feletti, nőknél 1,2 mmol/l feletti érték (8).

Ezen célértékek csökkentésénél elsődleges szempont az LDL-koleszterin csökkentés, amelynek első lépése az életmód-változtatás, amely magába foglalja a testsúlycsökkentést, speciális diéta alkalmazását és a fizikai aktivitást. Abban az esetben, ha a diabéteszes beteg kardiovaszkuláris betegséggel rendelkezik, és az LDL-koleszterin értéke 2,6 mmol/l-nél nagyobb, az életmód-változtatással együtt el kell kezdeni a gyógyszeres kezelést (10) (1. táblázat). Ha a cukorbetegnek nincs kardiovaszkuláris betegsége, és az LDL-érték 2,6-3,3 mmol/l között van, kezdetben életmódbeli változtatás javasolt, amennyiben ez nem vezet eredményre gyógyszeres kezelés ajánlott. Ha a diabéteszes betegnek nincs kardiovaszkuláris szövődménye, de az LDL-koleszterinszintje 3,4 mmol/l felett van, akkor az életmódbeli változtatással együtt gyógyszeres kezelés javasolt. A HPS-tanulmány szolgáltatta bizonyítékok alapján, minden 40 év feletti 3,4 mmol/l-nél magasabb LDL-koleszterinnel rendelkező diabéteszes egyént, statinnal kell kezelni.

A kezelés második szempontja a HDL-emelés. A HDL-emelésben az életmód-változtatásnak, testsúlycsökkentésnek, fizikai aktivitás fokozásának és a dohányzás megszüntetésének igen jelentős szerepe van. Amennyiben a fentiekkel nem érjük el a kívánt értéket, a fitinsav-származékok, illetve az acidum nicotinicum adása javasolt.

A kezelés harmadik szempontja a trigliceridcsökkentés. Abban az esetben, ha a diabéteszes egyén trigliceridszintje 2,3-4,5 mmol/l között van, életmód-változtatás javasolt. Amennyiben ezzel nem érjük el a kívánt értéket, fibrát vagy acidum nicotinicum adása indokolt. Abban az esetben, ha a kiindulási trigliceridszint 4,5 mmol/l felett van, az életmódbeli változtatással együtt el kell kezdeni a gyógyszeres kezelést. Amennyiben a triglicerid 11,3 mmol/l-nél nagyobb, arra kell törekednünk, hogy a napi összkalória 10%-ánál kevesebb legyen a zsiradék bevétele. Ha a fenti kezelésekkel sem érjük el a terápiás célértékeket, szükségessé válhat a kombinált kezelés, amely statin+fibrát, statin+acidum nicotinicum, statin+ezetimib kombinációt jelenthet.

A lipidcsökkentők hatásmechanizmusa

Statinok hatásai

Mivel magyarázható a statinok kedvező hatása diabéteszben? A statinok az intracelluláris koleszterin-szintézis kulcsenzimét gátolva a

legerőteljesebb koleszterincsökkentő hatással rendelkeznek. Így jelentős mértékben csökkentik az LDL-koleszterin mennyiségét. A diabéteszben gyakran megfigyelhető kicsi, denz LDL növekedését azáltal gátolják, hogy csökken az LDL-mennyiség, amelyből kialakulhat a kicsi, denz LDL. Ezenkívül a statinok csökkentik a diabéteszben megemelkedett gyulladásos faktorokat, a triglicerid szintjét, az LDL oxidációját, fokozzák az ateroszklerózist gátló nitrogén-monoxid szintjét. Ezen ateroprotektív hatásukat a lipidcsökkentésén kívül a pleitrop hatásukon keresztül érik el.

Fibrátok hatásai

A diabéteszes dyslipidaemia jellegzetes eltérése a trigliceridemelkedés, HDL-csökkenés és a kicsi, denz LDL arányának növekedése. A rendelkezésre álló lipidcsökkentők közül a fibrátok jelentős mértékben képesek csökkenteni a triglicerid-szintet azáltal, hogy a májban a PPAR α -receptorok aktiválásán keresztül transzkripcionális szinten fokozzák a triglicerid lebontásában jelentős szerepet játszó lipoproteinlipáz termelését. Csökkentik a lipoprotein-lipáz aktivitását gátló apo-CIII-at, amely szintén hozzájárul a trigliceridek fokozott lebontásához, és ezáltal a diabéteszben észlelt hypertrigliceridaemia csökkentéséhez. A triglicerid csökkentése jelentős szerepet játszik a fibrátok HDL-emelő hatásában és a kicsi, denz LDL-csökkentő hatásában. Ezenkívül a fibrátok fokozzák a HDL fő apolipoproteinjének, az apo-AI-nek a termelését, amely szintén a HDL-szint növekedéséhez vezethet. A fibrátok a fatty acid transzportprotein aktiválásán keresztül csökkentik a szabadzsírsav-szintet, amelynek eredményeként javul az inzulinrezisztencia. Ezenkívül a leptin és TNF α -szintjének csökkentésével is hozzájárulnak az inzulinrezisztencia javulásához. Így a szénhidrát-

anyagcsere normalizálásával is elősegítik a lipidcélértékek elérését. A fibrátok metabolikus hatásukon kívül a direkt vaszkuláris, gyulladásgátló, makrofágokból koleszterin eltávolítást elősegítő és antitrombotikus hatásukkal is hozzájárulnak a diabéteszes betegek ateroszklerotikus komplikációinak csökkentéséhez.

Nikotinsav-származékok hatásai

Az acidum nicotinicum és származékai szintén jelentős trigliceridcsökkentő és HDL-emelő hatással rendelkeznek. A HDL szintjét 20-40%-kal képesek növelni. Gátolják az LDL oxidációját, csökkentik a fibrinogén, C-reaktív protein szintjét, a PAI-1 aktivitását, javítják az endothel működését, csökkentik a VLDL trigliceridtartalmát, azt LDL-részecskék méretének növelésével csökkentik az atherogén kicsi, denz LDL mennyiségét. Ezen hatásukat azáltal fejtik ki, hogy csökkentik a máj sejtek apo-A1 felvételét, valamint az apo-A1-tartalmú részecskék lebontását, amely a védőhatású lipoprotein-frakció, a HDL szintjének növekedését eredményezi (11). A nikotinsav a májsejtekben a diacil-glicerol-aciltranszferáz-2 enzimet gátolja, amely enzim a trigliceridszintézis sebességét határozza meg. Ennek a gátlása azt eredményezi, hogy csökken a májsejtekben a VLDL-be beépülő triglicerid mennyisége. A szénhidrátanyagcserére kifejtett kedvezőtlen hatásuk miatt a diabéteszes lipidabnormalitás kezelésében széles körben nem terjedtek el. Az utóbbi időben végzett ADMIT (Arterial Disease Multiple Interventions Trial) és ADVENT (Assessment of Diabetes Control and Evaluation of the Efficacy of Niaspan Trial) vizsgálatok arra mutattak rá, hogy az acidum nicotinum alkalmazása kismértékben növelte csak a vércukorszintet (15). A HbA $_{1c}$ -szintre gyakorlatilag nem fejtett ki hatást, ugyanakkor kedvező

lipidcsökkentő hatásán keresztül a HATS (HDL Atherosclerosis Intervention Trial), ARBITER-2 (Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol) tanulmányok azt bizonyították, hogy az intima-media vastagság és a kardiovaszkuláris rizikó is szignifikánsan csökkent az alkalmazásuk során (12, 13, 14).

Ezetimib hatásai

Az ezetimib egyre szélesebb körben használatos koleszterincsökkentő szer a klinikumban. Az ezetimib LDL koleszterincsökkentő hatása 15-20%, önmagában, vagy statinnal kombinálva. Az ezetimib szelektíven gátolja a táplálékból és az epéből származó koleszterin abszorpcióját a jejunum bélsejtjeibe, azáltal, hogy a Nieman-Pick C1-like 1 (NPCL1) csatornaféhréjéhez kötődik a proximális jejunum kefeszegélyében. A koleszterin abszorpcióját szelektíven gátolja anélkül, hogy megakadályozná a zsírban oldódó vitaminok, a trigliceridek és az epesavak bejutását. Csökkenti a bélből a májba jutó koleszterin mennyiségét, így fokozza az LDL receptor expresszióját. Nemcsak a táplálék koleszterintartalmának abszorpciógátlásával fejt ki koleszterincsökkentő hatását, hanem az enterohepatikus körforgást is megszakítja, a bélbe jutó epe koleszterintartalmának abszorpciógátlásával. Hatékonyságának limitációját a hepatikus koleszterin bioszintézisének fokozása jelenti. Az NPCL1 haplotípusa meghatározza az egyéni LDL csökkenés variációit (15).

Következtetések

Ha megfelelően alkalmazzuk az előbb említett gyógyszercsoportokat, akkor lehetővé válik a célzott, hatékony, a célértéket minden tekintetben elérő lipidcsökkentő kezelés, amellyel jelentős mértékben csökkenthetjük a diabetes mellitus életminőséget rontó, élettartamot rövidítő szövődményeinek kialakulását.

Irodalom

1. Taskinen MR. Diabetic dyslipidaemia: from basic research to clinical practice. *Diabetologia* 2003; 46: 733–749.
2. Collins R, et al. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 2005–2016.
3. Colhoun HM, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 685–696.
4. Serruys PW, et al. Lescol Intervention Prevention Study (LIPS) Investigators. Fluvastatin for prevention of cardiac events following successful first percutaneous coronary intervention. A randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 287: 3215–3222.
5. Frick MH, et al. Helsinki Heart Study: primary-prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidaemia. *N Engl J Med* 1987; 317: 1237–1245.
6. Robins SJ, et al. VA-HIT Study Group. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Intervention Trial. Relation of gemfibrozil treatment and lipid levels with major coronary events (VA-HIT: a randomized controlled trial). *JAMA* 2001; 285: 1588–1591.
7. Diabetes Atherosclerosis Intervention Study Investigators. Effect of fenofibrate on progression of coronary artery disease in type 2 diabetes: the Diabetes Atherosclerosis Intervention Study; randomized study. *Lancet* 2001; 357: 905–910.
8. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285: 2486–2497.
9. De Backer G, et al. Task Force of European and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2003; 24: 1601–1610.
10. Haffner SM. American Diabetes Association. Dyslipidemia management in adults with diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: S68–S71.
11. Malik S, Kashyap ML. Niacin, lipids, and heart disease. *Curr Cardiol Rep* 2003; 5: 470–476.
12. Brown BG, et al. Simvastatin and niacin, antioxidant vitamins, or the combination for the prevention of coronary disease. *N Engl J Med* 2001; 345: 1583–1592.
13. Asztalos BF, et al. Change in alpha1 HDL concentration predicts progression in coronary artery stenosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23: 847–852.
14. Taylor AJ, et al. Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol (ARBITER) 2: a double-blind, placebo-controlled study of extended-release niacin on atherosclerosis progression in secondary prevention patients treated with statins. *Circulation* 2004; 110: 3512–3517.
15. Charlton-Menys V, Durrington PN. Human cholesterol metabolism and therapeutic molecules. *Exp Physiol* 2008; 93 (1): 27–42.