

ZSÍROS NOÉMI DR.¹, PARAGH GYÖRGY DR.¹, BALOGH ISTVÁN DR.², HARANGI MARIANN DR.¹¹Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Belgyógyászati Intézet, Anyagcsere Betegségek Tanszék, Debrecen²Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Laboratóriumi Medicina Intézet, Klinikai Genetikai Tanszék, Debrecen

A MODY JELENTŐSÉGE A DIABÉTESZES BETEGEK ELLÁTÁSÁBAN

Irodalmi áttekintés egy eset kapcsán

A DIABÉTESZESEK 1-5%-ÁT ÉRINTŐ MONOGÉNES CUKORBETEGSÉG EGY OLYAN HETEROGÉN BETEGCSOPORT, AMELYRE AZ AUTOSZOMÁLIS DOMINÁNS ÖRÖKLŐDÉSMENET ÉS A BÉTA-SEJT MŰKÖDÉSZAVARA JELLEMZŐ. A MODY- (MATURITY-ONSET DIABETES OF THE YOUNG) BETEGEKET GYAKRAN 1-ES VAGY 2-ES TÍPUSÚ DIABÉTESSZEL DIAGNOSZTIZÁLJÁK, MIVEL KLINIKAI TÜNETEIK NAGYRÉSZE ÁTFEDNEK. A KORAI ÉS PONTOS DIAGNÓZIS KIEMELKEDŐEN FONTOS, MIVEL AZ ALKALMAZOTT TERÁPIA NAGYMÉRTÉKBEN ALCSOPORT-SPECIFIKUS, ÉS FÜGG A GÉN MUTÁCIÓTÓL. AZ ELSŐDLEGES VÁLASZTANDÓ TERÁPIA EGYES ALCSOPORTOKBAN A SZULFANILUREA-KEZELÉS, MÍG MÁS ALTÍPUSBAN AZ INZULIN, A GCK-MODY ALCSOPORTBAN PEDIG CSUPÁN DIÉTÁS KEZELÉS PREFERÁLANDÓ. AZ ÚJ TÍPUSÚ KÉSZÍTMÉNYEK – MINT A GLP-1-RECEPTOR-AGONISTÁK VAGY SGLT2-INHIBITOROK – JELENLEG VIZSGÁLATOK TÁRGYÁT KÉPEZIK EBBEN A BETEGCSOPORTBAN. EZEN ÖSSZEFOGLALÓ SORÁN BESZÁMOLUNK AZ EGYES MODY-ALCSOPORTOK KLINIKAI JELLEMZŐIRŐL, KEZELÉSI ALTERNATÍVÁIRÓL ÉS SZÖVŐDMÉNYEIRŐL. ISMERTETJÜK TOVÁBBÁ EGY HNF4A-MODY-S CSALÁD ESETÉT, ILLUSZTRÁLVA A DIAGNOSZTIKAI ÉS TERÁPIÁS KIHÍVÁSOKAT.

KULCSSZAVAK: MODY (MATURITY-ONSET DIABETES OF THE YOUNG), MONOGÉNES, SZULFANILUREA, GLÜKAGONSZERŰ PEPTID-1 RECEPTOR GÁTLÓ

IMPORTANCE OF MODY IN THE CARE OF DIABETIC PATIENTS. A REVIEW APROPOS OF A CASE. MATURITY-ONSET DIABETES OF THE YOUNG (MODY) IS A GENETICALLY HETEROGENEOUS GROUP OF MONOGENIC DIABETES THAT IS CHARACTERIZED BY AUTO-SOMAL DOMINANT INHERITANCE AND PANCREATIC β -CELL DYSFUNCTION, ACCOUNTING FOR ABOUT 1-5% OF ALL DIABETES DIAGNOSES. MODY PATIENTS ARE COMMONLY MISDIAGNOSED WITH TYPE 1 OR TYPE 2 DIABETES, AS THE CLINICAL SYMPTOMS LARGELY OVERLAP. THE EARLY AND CORRECT DIAGNOSIS FOR PATIENTS WITH MODY IS OF HIGH PRIORITY, AS THE APPLIED TREATMENT DEPENDS ON THE GENE MUTATION AND IS SUBTYPE SPECIFIC. THE TREATMENT MODALITIES OF THE RARER SUBTYPES INCLUDED ORAL DRUGS, PREDOMINANTLY SULFONYLUREAS, INSULIN BUT ALSO DIET ALONE. NEWER DRUGS LIKE GLP-1-RA AND SGLT2 INHIBITORS HAVE ALSO BEEN TRIED AS NEW MODES OF TREATMENT. THIS REVIEW AIMS TO REPORT ON THE CLINICAL CHARACTERISTICS, TREATMENT, AND COMPLICATIONS OF THE KNOWN MODY SUBTYPES. APROPOS OF A FAMILY WITH HNF4 α -MODY WE ILLUSTRATE THE DIAGNOSTIC AND THERAPEUTIC CHALLENGES.

KEYWORDS: MODY (MATURITY-ONSET DIABETES OF THE YOUNG), MONOGENIC, SULPHONYLUREA, GLUCAGON-LIKE PEPTIDE-1 RECEPTOR AGONIST

A MATURITY-ONSET DIABETES OF THE YOUNG (MODY) FELFEDEZÉSE

Néhány évtizeddel ezelőtt a cukorbetegség diagnózisához az emelke-

dettt vércukorszint igazolása elégséges volt. Majd 1965-ben a World Health Organization (WHO) első klasszifikációja már az életkor alapján csoportosította a cukorbetegeket. Később a WHO-rendszerek inzulindependens

(1-es típusú, T1DM) és nem inzulindependens (2-es típusú, T2DM) diabetes mellitusra, csökkent glükóztoleranciára (impaired glucose tolerance, IGT), emelkedett éhomi vércukorszintre (impaired fasting glucose, IFG) és

gesztációs diabetes mellitusra osztották a cukorbetegségeket. Ezzel szemben napjainkban világossá vált, hogy a cukorbetegség jóval heterogénebb betegség, így a kép jóval árnyaltabbá vált. Mindezek miatt a klasszifikációs rendszert a WHO 2019-ben ismét módosította (1. táblázat), amelyet a magyar ajánlás is alapul vett. Ennek a klasszifikációnak a középpontjában a béta-sejt áll. Az ismert nagy cukorbetegség-altípusokon kívül a speciális cukorbetegség-típusok közé tartoznak a monogén diabeteszesek, amelyek tovább oszthatóak a béta-sejt-működés monogén zavaraira és az inzulinhatás monogén zavaraira (2. táblázat). A béta-sejt-működés monogén zavarai közül Európában a maturitási-onset diabetes of the young (MODY) a leggyakoribb, nagyjából a cukorbeteg 1-5%-át érinti (1–3).

A MODY DIAGNÓZISA

A fiatalkorban, az esetek többségében 25 éves kor előtt megjelenő MODY egy olyan ritka formája a cukorbetegségnek, amely során egyetlen gén mutációja vezet a hasnyálmirigy béta-sejtjeinek működészavarához (3). A MODY 5 jellemzője a következő: 1) korai (<25 év alatti) cukorbetegség-kezdés, 2) legalább két, de inkább 3 családtagban kialakult diabetes (autoszomális domináns öröklődésmenettel), 3) a kezelés során nincs szükség inzulinra, 4) nincs jelen elhízás, 5) kimutatható a béta-sejt működésének zavara (4).

Mivel a MODY öröklődő betegség, három – vagy ha van lehetőség, még több – generáció anamnéziséét célszerű áttekinteni. Fontos adat a cukorbetegség kialakulásának éve, a testsúly, az inzulin vagy orális antidiabetikum használata, illetve a hypoglykaemia előfordulása (5). Laborvizsgálat során célszerű ellenőrizni az éhomi vércukor, a hemoglobin A_{1c} (HbA_{1c}), a C peptid, a szigetsejtellenes antitestek (glutaminsav-dekarboxiláz elleni antitestek, GADA), az inzulinoma-antigén 2 elleni antitest (IA-2A) és a cinktranszporter 8 elleni antitest (ZnT8A) szintjét. Az 1-es típusú cukorbetegség kizárásának legköltséghatékonyabb útja a szigetsejtellenes antitestek vizsgálata (5). Fontos hangsúlyozni, hogy a 2-es típusú cukorbetegségnél is

1. TÁBLÁZAT: A CUKORBETEGSÉG KLASSZIFIKÁCIÓJA (2019, WHO)

1-ES TÍPUSÚ CUKORBETEGSÉG
2-ES TÍPUSÚ CUKORBETEGSÉG
HIBRID FORMÁK
EGYÉB SPECIÁLIS TÍPUSOK:
→ MONOGÉN CUKORBETEGSÉG
→ ENDOCRINOPATHIÁK
→ A HASNYÁLMIRIGY EXOKRIN RÉSZÉNEK MEGBETEGEDÉSEIHEZ TÁRSULÓ FORMÁK
→ GYÓGYSZEREK ÉS KÉMIAI ANYAGOK KIVÁLTOTTA TÍPUSOK
→ INFEKCIÓKHOZ TÁRSULÓ TÍPUSOK
→ AZ IMMUNGENEZISŰ CUKORBETEGSÉG SZOKATLAN FORMÁI
→ CUKORBETEGSÉGGEL TÁRSULÓ GENETIKAI SZINDRÓMÁK
NEM KLASSZIFIKÁLT FORMÁK
TERHESSÉG ALATT JELENTKEZŐ HYPERGLYKAEMIA

2. TÁBLÁZAT: A MONOGÉN DIABÉTESZFORMÁK

A BÉTA-SEJT MONOGÉN DEFEKTUSAI	AZ INZULINHATÁS MONOGÉN DEFEKTUSAI
→ MODY (14 ALTÍPUS)	→ A TÍPUSÚ INZULINRECEPTOR (INSR), INZULINREZISZTENCIA
→ MTDNS 3243 MATERNÁLISAN ÖRÖKLŐDŐ CUKORBETEGSÉG ÉS SÜKETSÉG	→ ISNR-LEPRECHAUNIZMUS
→ WOLFRAM-SZINDRÓMA	→ ISNR RABSON-MENDENHALL-SZINDRÓMA
→ WOLCOTT-RALLISON-SZINDRÓMA	→ PPAR γ FAMILIÁRIS PARCIÁLIS LIPODYSTROPHIA (FPLD)
	→ LMNA FPLD
	→ BSCL2 KONGENITÁLIS GENERALIZÁLT LIPODYSTROPHIA (CGL)
	→ AGPAT2 CGL

erős a genetikai komponens, közelebb a rizikóallélek, és közös a környezet, ami több családtagnál is a 2-es típusú cukorbetegség megjelenéséhez vezethet. Így ezekben a családokban a 2-es típusú cukorbetegséget nehéz megkülönböztetni a monogén formától az autoszomális öröklődésmenettel klinikai jellemzői miatt (5).

Az Exeteri Egyetem munkacsoportja által összeállított MODY kalkulátor segít felmérni az adott betegnél a MODY diagnózisának esélyét (www.diabetesgenes.org/exeter-diabetes-app/Modycalculator) (6, 7). A kalkulátor a diagnóziskor meglévő életkor, a nem, a terápia, a BMI, a HbA_{1c}, az aktuális életkor és a családi halmozódás alapján egy %-os valószínűséget ad meg. A kalkulátor elsősorban 35 év alatti fiatalokra, illetve kaukázusi, európai populációra validált (5), így még módosításra, javításra szorul, de gyors segítséget jelenthet a diagnosztika során, így mindenképpen van helye a mindennapi klinikai gyakorlatban.

Számos markert, köztük az életkorhoz kapcsolt HbA_{1c}-t, a high sensitivity C-reaktív proteint (hsCRP), az 1,5-anhidroglucitolt, a vizelettel ürített

C-peptid- és kreatininarányt (UCPCR) vizsgálták a MODY diagnosztikájának elősegítésére, de eddig még a mindennapi életben használható markert nem sikerült találni, így a pontos diagnózis genetikai vizsgálat nélkül elképzelhetetlen.

A MODY diagnózis felállítása meglehetősen nehéz, az esetek 38%-át félrediaosztizálják (2), mivel a legtöbb tünet hasonlít az 1-es és a 2-es típusú cukorbetegséghez, másfelől viszont az egyes MODY-altípusok heterogének, ami miatt a pontos diagnózis genetikai vizsgálat nélkül nem lehetséges. A helyzetet tovább bonyolítja, hogy a pozitív családi anamnézis cukorbetegségre nagyon jellemző a MODY-ra, de néhány mutáció de novo is kialakulhat, így a családi anamnézisben nem szerepel a cukorbetegség, ami félrevezet a diagnózis felállításánál (2, 8).

A MODY jellemzően sovány vagy normál testalkattal jár, de egy 2-es típusú cukorbetegség kezelésére irányuló klinikai kutatás során a túlsúlyos vagy elhízott serdülők legalább 4,5%-ánál MODY-diabéteszt, főként a hepatocytá nukleáris faktor 4 alfa (HNF4A), glükokináz (GCK) vagy hepatocytá nuk-

3. TÁBLÁZAT: A MODY ALTÍPUSAI ÉS LEGFONTOSABB JELLEMZŐI

GÉN	FEHÉRJE	GÉNFUNCTIONIÓJA	FENOTÍPUS	DIABÉTESZES SZÖVŐDMÉNY	KEZELÉS
HNF1A (KORÁBBAN MODY 3)	HEPATOCYTA NUKLEÁRIS FAKTOR 1 ALFA	BÉTA-SEJT-TRANZKRIPCIÓS FAKTOR	PROGRESSZÍV INZULINSEKRÉCIÓS ZAVAR, CSÖKKENT VESEKÜSZÖB	GYAKORI	SZULFANILUREA, 2. VONALBAN GLP-1-ANALÓG, DPP4-INHIBITOR, INZULIN
GCK (KORÁBBAN MODY 2)	GLÜKOKINÁZ	GLÜKÓZSZENZOR, A GLÜKÓZMETABOLIZMUS ELSŐ, SEBESSÉG-MEGHATÁROZÓ LÉPÉSÉNEK ENZIME	STABIL, ENYHE ÉHOMI HYPERGLYKAEMIA	RITKA	NEM SZÜKSÉGES, KIVÉVE TERHESSÉGBEN
HNF4A (KORÁBBAN MODY 1)	HEPATOCYTA NUKLEÁRIS FAKTOR 4 ALFA	BÉTA-SEJT-TRANZKRIPCIÓS FAKTOR	ÁTMENETI NEONATALIS CUKORBETEGSÉG, PROGRESSZÍV INZULINSEKRÉCIÓS ZAVAR	GYAKORI	SZULFANILUREA, 2. VONALBAN GLP-1-ANALÓG, INZULIN
HNF1B (KORÁBBAN MODY 5)	HEPATOCYTA NUKLEÁRIS FAKTOR 1 BÉTA	BÉTA-SEJT-TRANZKRIPCIÓS FAKTOR	VESEABNORMALITÁSOK ÉS KORAI VESEELÉGTELENSÉG, MÁJENZIMELTÉRÉSEK, EXOKRIN HASNYÁLMIRIGY-DISZFUNKCIÓ, HYPERURIKAEMIA	GYAKORI	MÉRSÉKELT HATÁS SZULFANILUREÁRA, INZULIN
PDX1 (KORÁBBAN MODY 4)	PANCREAS /DUODENUM HOMEBOX 1	TRANZKRIPCIÓS FAKTOR	TARTÓS NEONATALIS CUKORBETEGSÉG, HASNYÁLMIRIGY-AGENESIA	NEM ISMERT	ORÁLIS ANTIDIABETIKUMOK, SZULFANILUREA, INZULIN
NEUROD1 (KORÁBBAN MODY 6)	NEUROGÉN DIFFERENCIÁCIÓS FAKTOR 1	BÉTA-SEJT-TRANZKRIPCIÓS FAKTOR	NEONATALIS DIABÉTESZ, HASNYÁLMIRIGY- ÉS IDEGRENSZERI ABNORMALITÁS	NEM ISMERT	DIÉTA, ORÁLIS ANTIDIABETIKUM, SZULFANILUREA
KLF1 1 (KORÁBBAN MODY 7)	KRUEPPEL-LIKE FAKTOR 11	CINKUJ-TRANZKRIPCIÓS FAKTOR	HASNYÁLMIRIGY-KARCINÓMA	NEM ISMERT	INZULIN
CEL (KORÁBBAN MODY 8)	KARBOXIL-ÉSZTER-LIPÁZ	A HASNYÁLMIRIGY EXOKRIN ÉS ENDOKRIN FUNKCIÓJÁNAK KONTROLLJA	EXOKRIN HASNYÁLMIRIGY-DISZFUNKCIÓ, LIPOMATOSIS ÉS FIBRÓZIS VEZET DIABÉTESZHEZ	NEM ISMERT	ORÁLIS ANTIDIABETIKUM, SZULFANILUREA, MÁSODVONALBAN INZULIN
PAX4 (KORÁBBAN MODY 9)	PAIRED BOX 4	TRANZKRIPCIÓS FAKTOR, AZ ENDOKRIN HASNYÁLMIRIGY DIFFERENCIÁCIÓJÁNAK ZAVARA	KETOACIDOSIS LEHETSÉGES	NEM ISMERT	DIÉTA, ORÁLIS ANTIDIABETIKUM, SZULFANILUREA, MÁSODVONALBAN INZULIN
INS (KORÁBBAN MODY 10)	INZULIN	AZ INZULIN PREKURZOR KÓDOLÁSA	TARTÓS NEONATALIS DIABÉTESZ, AZ INZULINTERMELÉS VAGY HATÁS ZAVARA	NEM ISMERT	DIÉTA, ORÁLIS ANTIDIABETIKUM, SZULFANILUREA, INZULIN
BLK (KORÁBBAN MODY 11)	B-LIMFOID TIROZINKINÁZ	TIROZINKINÁZ-FUNKCIÓK A SZIGNÁL-TRANZDUKCIÓBAN	TÚLSÚLY	NEM ISMERT	DIÉTA, ORÁLIS ANTIDIABETIKUM, SZULFANILUREA, MÁSODVONALBAN INZULIN
ABCC8 (KORÁBBAN MODY 12)	ATP-KÖTŐ KAZETTA C8	AZ INZULINFELSZABADULÁS SZABÁLYOZÁSA	ÁTMENETI VAGY TARTÓS NEONATALIS CUKORBETEGSÉG	NEM ISMERT	SZULFANILUREA, MÁSODVONALBAN SGLT2-GÁTLÓ, INZULIN
KCNJ11 (KORÁBBAN MODY 13)	A BÉTA-SEJT KÁLIUMCSATORNA ALEGYSÉG TAGJA	AZ INZULINFELSZABADULÁS SZABÁLYOZÁSA	NEONATALIS DIABÉTESZ	NEM ISMERT	ORÁLIS ANTIDIABETIKUM, SZULFANILUREA, INZULIN
APPL1 (KORÁBBAN MODY 14)	ADAPTER FEHÉRJE	AZ INZULINSZIGNÁL ÚTVONAL	AZ INZULINSEKRÉCIÓ KÁROSODÁSA	NEM ISMERT	DIÉTA, ORÁLIS ANTIDIABETIKUM, SZULFANILUREA, MÁSODVONALBAN INZULIN

leáris faktor 4 alfa (HNF1A-) MODY-t lehetett diagnosztizálni (9). Mivel a MODY-diabétesz nem véd meg a túlsúlytól vagy az elhízástól, együtt járhat inzulinrezisztenciával is. A monogénes cukorbetegség inzulinnal történő kezelése pedig az étvágy fokozásán keresztül elősegítheti az elhízás kialakulását vagy fokozódását (5).

A MODY ALTÍPUSAI

Régóta ismert a tény, hogy vannak olyan családok, amelyekben a cukorbetegség öröklődik, így nem meglepő, hogy már 1975-ben Tattersall és Fajans pontokba szedte a MODY klinikai kritériumait. Ezzel szemben csak az utóbbi időben vált ismertté, hogy a MODY heterogén betegségecsoport, számos gén molekuláris rendellenessége érintheti a béta-sejt-működést, így az inzulinszekréciót (1) (3. táblázat). Jelenleg a MODY 14 alcsoportra osztható, amelyek mindegyikét különböző génmutációk okozzák, ezen alcsoportok kezelésre adott válasza, illetve mikro- és makrovaszkuláris szövődmények kialakulására vonatkozó kockázata is eltérő lehet. A gének nagy számára való tekintettel elnevezésük módosult, a kutatók egyre inkább a korábban használt MODY számozása (MODY 1, MODY 2, MODY 3 stb.) helyett a gén nevével különböztetik meg az egyes MODY-alcsoportokat (HNF1A-MODY, GCK-MODY stb.) (5). Az új gének azonosítása jelenleg is folyamatban van, olyannyira, hogy a 15., a wolframint (wolframin endoplazmatikus retikulum transzmembrán glikoproteint) kódoló WSF1 gént is azonosították (1, 5). Ezzel szemben elképzelhető, hogy az egyes alcsoportok száma kevesebb lesz. A B-lymphocyt-kináz (BLK), a Krueppel-szerű faktor 11 (KLF11), neuronális differenciáció 1 (NEUROD1), a paired box gén 4 (PAX4) és a pancreas duodenalis homeobox 1 (PDX1) variánsok a Humán Génmutációs Adatbázis alapján ugyan patogénnek számítanak, mégis az Exom Aggregációs Konzorciós Adatbázis alapján a klinikai szignifikanciájuk megkérdőjelezhető, ezért a jövőben kikerülhetnek az alcsoportbeosztásból (5).

A leggyakoribb MODY-alcsoportok a HNF1A, GCK, HNF4A és hepatocyt-nukleáris faktor 1 béta (HNF1B),

amelyek együttesen az esetek több mint 99%-át teszik ki (10). A GCK és HNF1A gén mutációi együttesen az ismert MODY-k 70%-át okozzák, de a két gén mutációinak aránya széles határok között mozog, míg egyes országok felmérése a GCK-MODY-t, mások a HNF1A-MODY-t találták gyakoribbnak. Gaál és munkatársai 2021-ben publikálták a magyarországi MODY-betegek genetikai és klinikai vizsgálatát. 450, rokonságban nem álló indexbeteg és azok 202 családtagjának vizsgálata révén 227 beteget diagnosztizáltak MODY-val, amelyek 20%-ánál HNF1A-génmutáció, 70%-ánál GCK-génmutáció igazolódott (4, 11).

GCK-MODY (MODY 2)

A GCK-MODY (korábban MODY 2) esetében a glükokináz gén inaktív heterozigóta mutációi már a születéstől megfigyelhető, nem progresszív, enyhe éhomi hyperglykaemiát (5,5–8,5 mmol/l) eredményeznek, a HbA_{1c} a normális tartomány közelében van (5,6–7,6%). A GCK enzim a glükózmetabolizmus első lépésében vesz részt, és katalizálja a foszfát szállítását az ATP-ről a glükózra, amely során glükóz-6-foszfát keletkezik. Ez a glükózmetabolizmus sebességmeghatározó lépése. A GCK gén heterozigóta loss-of-function mutációi miatt a glükokináz aktivitása és így a foszforiláció csökkenése révén a glikémiás küszöb egy kicsit magasabb értékre tolódik (5). Napjainkig közel 800, betegséget okozó GCK-mutáció ismert, amelyeknek többsége misszensz mutáció, amelyek megváltozott fehérjeszerkezethez és -funkcióhoz vezetnek (11). Ezen betegeknél a máj glikogénszintézise és -raktározása is csökkent, a mikro- és makrovaszkuláris szövődmények ritkák. Gyógyszeres antidiabetikus kezelést nem igényel, kivéve néhány speciális körülményt (1-es vagy 2-es típusú cukorbetegséggel vagy elhízással társult MODY, vagy terhességi cukorbetegség esetén (3, 12, 5). A várandós GCK-MODY-s betegek esetében nagyobb inzulin dózisokra lehet szükség (13). A nátrium-glükóz-kotranszporter-2- (SGLT2-) gátló-kezelés ellenben ezeknek a betegeknél nem javasolható, mert megnöveli az euglykaemiás diabéteszes ketoacidosis veszélyét (14).

HNF1A MODY (MODY 3)

A legtöbb populációban a HNF1A-MODY (korábban MODY 3) a leggyakoribb és talán a legtöbbet vizsgált genetikai változat, amely a MODY esetek 30-65%-áért is felelőssé tehető. Eddig a HNF1A génnek 375 mutációját azonosították, amelyek többsége misszensz mutáció. A mutációk lehetnek benignusak, okozhatnak MODY-t, vagy a 2-es típusú diabétesz kialakulásának rizikófaktoraként szolgálhatnak. A mutációk közül 198 volt kapcsolatba hozható a HNF1A-MODY fenotípussal. A mutáció típusa befolyásolja a HNF1A fehérje funkcióját és stabilitását is (2).

A májban a HNF1A felelős a glükoneogenezisért és számos apolipoprotein-szintézisért, a hasnyálmirigyben az inzulinreceptor és glükóztranszporter 1 és 2 szintéziséért. A HNF1A-MODY-betegeknél a szteroidmetabolizmus-útvonalban történő változás magyarázhatja, hogy a cukorbetegség mellett jellemzően megjelenik az elhízás (2). A HNF1A hatással van a vese glükózfelvételére, ezért ezen esetekben az alacsony veseküszöb miatt glükózúria is észlelhető (4). Kezdetben a vércukorszint még csak enyhén magasabb, de az életkor előrehaladtával fokozatosan emelkedik (15). Ezekben a betegeknél gyakran alakulnak ki mikro- és makrovaszkuláris szövődmények, amelyek előfordulása hasonló az 1-es és 2-es típusú cukorbetegségéhez, habár ezen betegek glikémiás indexe önmagában még nem magyarázza a magas morbiditást. A szövődmények közül a retinopathia a leggyakoribb (12, 2).

Az első választandó kezelés a szulfanilurea, ami a káliumszenzitiv ATP-csatornák révén fokozza az inzulin szekrécióját (16). A szulfanilurea kezdő dózisa alacsony, amelyet fokozatosan célszerű feltrájni. Ezzel a kezeléssel ezen betegek körében 3-25 éven át lehet a szénhidrátháztartást egyensúlyban tartani (17) (ez a szulfanilurea-kezelés indításakor detektált életkortól függ).

Egy másik – napjainkban sokat vizsgált – kezelési alternatíva a glükagonszerű peptid-1 (GLP-1) receptor-agonista (GLP-1-RA-) kezelés. A GLP-1-receptor aktivációja a béta-sejteken az adenilát-cikláz stimulációjához és következményes cAMP-emelkedéshez

vezet. Mind a cAMP, mind az aktivált protein-kináz A (PKA) a genetikai eltéréstől függetlenül van hatással a szekrécióra, amely áthidalja a genetikai eltéréssel összefüggő, csökkent ATP-koncentrációt, és így stimulálja az inzulinszekréciót, csökkentve ezáltal a posztprandiális vércukorszintet. Ezenkívül a GLP-1-RA közvetlenül befolyásolja a káliumszenzitív ATP-csatornákat is. Egy kis, randomizált, kettős vak, crossover vizsgálat azt mutatta, hogy mind a liraglutid, mind a glimepirid csökkentette az éhomi és a posztprandiális vércukorszintet, a két kezelés között nem volt szignifikáns különbség, de a glimepirid mellett nagyobb volt az enyhe hypoglykaemia veszélye. Egyes kutatási eredmények szerint a két szer együttes használata még kedvezőbb lehet ezen betegek körében a glükóz stimulálta inzulinszekréció fokozása révén (5, 2). Ezzel szemben az SGLT2-inhibitor használata HNF1A-MODY-sok kezelésére óvatosságot igényel. Egy esettanulmány súlyos dehidrációról és diabéteszes ketoacidosisról számolt be, ami a maradék SGLT2-aktivitás gátlásával volt összefüggésbe hozható (18). A glükózúria HNF1A-MODY-ban az SGLT2 csökkent expressziójához köthető, ami a HNF1A transzkripció kontrollja alatt áll (19). Egyes szerzők szerint az SGLT2-inhibitor használatának veszélye (dehidráció, húgyúti fertőzés, diabéteszes ketoacidosis) meghaladja a potenciális előnyeit (fokozott glükózúria), ezért adásuk ebben a betegcsoportban megfontolandó (5, 19). A dipeptidil-peptidáz-4- (DPP4-) gátlók mérsékelt hatásosságot mutatnak, és inkább adjuváns kezelési lehetőségnek tekinthetők. Egy randomizált, kontrollált vizsgálat során a glimepirid mellett alkalmazott linagliptin javította a szénhidrátház tartást a hypoglykaemia fokozott kockázata nélkül (5). A szulfanilurea és GLP-1-RA mellett természetesen a betegek kezelésére inzulinkezelés is választható.

HNF4A-MODY (MODY 1)

Hazánkban az első HNF4A-MODY (korábban MODY 1) esetről *Jermendy, Balogh és Gaál* számolt be (20). A HNF4A-MODY- és a HNF1A-MODY-betegek fenotípusa hasonlít egymásra, mivel a HNF4A regulálja a HNF1A

expresszióját (15). Mind a HNF1A-, mind a HNF4A-mutációk progresszív béta-sejt-diszfunkcióhoz vezetnek, mivel kulcsszerepet játszanak a béta-sejt fejlődésében (4).

A HNF4A egy szteroid/pajzsmirigyhormon receptor szupercsaládba tartozó transzkripció faktor, szerepet játszik a glükózfelvételben, a lipid-, az aminosav- és a gyógyszer-metabolizmusban. Jelenleg 180, MODY-val összefüggésbe hozható mutációt azonosítottak. A mutációk kapcsán a magzatban fokozódik az inzulintermelés, ami gyorsabb növekedéshez, nagyobb testsúlyhoz, makroszomiához, a korai életszakaszban hyperinsulinaemiás hypoglykaemiához vezet, ez később megfordul, és csökkent inzulinszekréciót okoz. Néhány beteg esetében újszülöttkori tranzien hyperinsulinaemiás hypoglykaemia alakul ki, amelyet késői serdülőkorban vagy felnőttkorban cukorbetegség megjelenése követ (2). Mutációja érinti a triglicerid és az apolipoprotein szintézisét, ami lipoprotein A1, A2 és high-density lipoprotein (HDL) koleszterin csökkent szintjéhez vezet (15). Itt is a szulfanilurea-kezelés az elsőként választandó, bár ez a forma nem reagál olyan jól a szulfanilurea-kezelésre, mint a HNF1A-MODY (5). Emellett a GLP-1-RA-kezelés is hatékony lehet ennek az altípusnak a kezelésében. Szerepel az irodalomban olyan, szívinfarktuson átesett, HNF4A-MODY-val diagnosztizált beteg is, akinek korábban az inzulin napi többszöri (összesen 128 egység) adása helyett GLP-1-RA-, metformin- és bázisinzulin-kezelés mellett került egyensúlyba a szénhidrátház tartása. A HNF4A-MODY-ban szenvedő betegek is ugyanolyan kockázatnak vannak kitéve a mikro- és makrovaszkuláris szövődményekkel szemben, mint a 2-es típusú cukorbetegségben szenvedők, emiatt rendszeres kontrollvizsgálatok (hyperlipidaemia, albuminuria, neuropathia, vesefunkció, retinopathia irányában) javasoltak (5).

HNF1B-MODY (MODY 5)

A HNF1B-MODY- (korábban MODY 5) betegekben a HNF1B – a hasnyálmirigy és a vese differenciálódásában szerepet játszó transzkripció faktor – mutációja miatt a korai cukorbetegség mellett hasnyálmirigy-

hypoplasia és extrapancreaticus érintettség (veseciszta, malformációk (patkóvese) és familiáris hipoplasztikus glomerulocisztás vese) is látható. A heterozigóta-mutációk csökkent transzkripció aktivitásán keresztül a béta-sejtek csökkent glükóztanszporter-2- (GLUT2-) expressziója miatt károsodik az inzulinszekréció, ezért a betegek többségét inzulinnal kell kezelni (2). A betegek 50%-ában hypomagnesaemia és hypokalaemia is megfigyelhető. A HNF1B-mutációk – a HNF4A-mutációkkal ellentétben – csökkenthetik a születési súlyt (4). Az esetek több mint felében végstádiumú veseelégtelenség miatt vese-transzplantáció is szükségessé válhat (1). A szövődmények – főként a vesét érintők – gyakoriak ezen betegek körében, amelyek akár a cukorbetegség diagnózisa előtt is jelentkezhetnek. Éppen ezért szeretnénk felhívni a figyelmet, hogy a hasnyálmirigy- vagy veseabnormalitások esetén fiatal cukorbetegekben a HNF1B-MODY genetikai szűrése mindenképpen indokolt (2).

PDX1-MODY (MODY 4)

A PDX1-MODY- (korábban MODY 4) betegekben az inzulinpromóter faktor 1 transzkripció faktor kódoló gén mutációja tehető felelőssé a betegség kialakulásáért. Ez a transzkripció faktor részt vesz a hasnyálmirigy fejlődésének és funkciójának szabályozásában, emiatt néhány esetben pancreasagenesist is lehet tapasztalni, és a betegek nagy részét inzulinnal kezelik. Ritka alcsoport, általában 2 és 35 év közötti életkorban jelentkezik. A cukorbetegség ebben az esetben elhízással is társulhat. Azonban egyéb szövődményekről, elsősorban enyhe nonproliferatív retinopathiáról, ritkán számoltak be (1).

NEUROD1-MODY (MODY 6)

A NEUROD1-MODY (korábban MODY 6) általában 10-33 év között jelentkezik, és női dominancia jellemzi. A NEUROD1 az inzulinszintézisben és -szekrécióban közreműködő transzkripció faktor, amely fontos szerepet játszik a cerebellum, a hipocampus, a belső fül és a retina fejlődésében és funkciójában is. Így nem meglepő, hogy a cukorbetegség és az elhízás mellett beszámoltak

mentális retardációról, halláscsökkenésről és epilepsiáról is. A többi MODY-alcsoporttól eltérően ezeknél a betegeknél előfordul diabéteszes ketoacidosis is. Ezek a betegek főként inzulinnal kezelhetőek, és a betegség gyakran mikrovaszkuláris szövődmények kialakulásával jár (21).

KLF11-MODY (MODY 7)

A KLF11-MODY (korábban MODY 7) egy ritka alcsoport. A KLF11 gén szabályozza a PDX1-transzkripciót a béta-sejtekben. Ezekben a betegeknél a cukorbetegség gyakran társul elhízással és az összkoleszterin, az LDL-koleszterin és a triglicerid szintje nagyon magas. Ennek ellenére az irodalomban a betegeket érintő mikro- és makrovaszkuláris szövődmények gyakoriságáról nincsenek pontos adatok (1).

ESETISMERTETÉS

A 45 éves férfibeteg (III/9) cukorbetegsége 2008-ban (32 éves korában) egy felső légúti infekció után kezdődött. Ekkor éhomi vércukorértéke 23,7 mmol/l volt, amely miatt metforminterápia mellett azonnal humán ICT indult. 2009-ben gyakori hypoglykaemiák miatt az inzulinadagjait átmenetileg önkényesen elhagyta. Testsúlya ezután – a hypoglykaemiáktól való félelem hatására – jelentős növekedésnek indult. Anamnéziséből kiemelendő az arteria carotis stenosisa, TIA miatti kezelés, emellett ismert diabéteszes perifériás neuropathia is. Jelenleg 182 cm testmagasság mellett 146,3 kg (BMI: 44,08), így természetesen az inzulinadagjai is folyamatosan emelkedtek. 2020. februárban a diabéteszspecifikus antitestet vizsgálták, az eredmények negatívak voltak, a C peptid szintje 592,0 pmol/l, az összkoleszterinszintje 3,9 mmol/l, a HDL-koleszterin-szintje 0,9 mmol/l, az LDL-koleszterin-szintje 1,8 mmol/l, a trigliceridszintje 3,8 mmol/l volt.

2020-ban számolt be arról, hogy az ismertén cukorbeteg édesapja (II/4, 69 éves) mellett az idősebb lányánál (IV/2, 24 éves) is

magasabb (7-9 mmol/l közötti) vércukorértékeket mértek reggelente. Az OGTT-je emelkedett éhomi vércukorértékeket (impaired fasting glucose, IFG) igazolt, hasi ultrahangon patkóvese ábrázolódt. Születési súlya 3850 g volt. A testmagassága 176 cm, testsúlya 72,1 kg, így BMI-je 23,24, HbA_{1c}-je 5,1%, összkoleszterinszintje 5,0 mmol/l, HDL-koleszterin-szintje 2,1 mmol/l, LDL-koleszterin-szintje 2,6 mmol/l, trigliceridszintje 0,7 mmol/l volt. Egyelőre gyógyszert nem szedett, diétázni kezdett. Cukorbetegséggel kapcsolatos szövődmény nem volt ismert. Tekintettel a családban előforduló, korai kezdetű cukorbetegsége, ahol vesefejlődési rendellenesség is megfigyelhető volt, részletes családfakutatást kezdtünk. Az indexbeteg segítségével a család jelentős részét sikerült megvizsgálnunk (zöld négyszög), amelyet a családfán, cukorbetegség vagy csökkent glükóztolerancia jelenléte esetén fekete négyzettel ábrázoltunk (1. ábra).

Az indexbeteg édesapja, (II/4) a családfakutatás idején 69 éves volt. Cukorbetegsége 34 éves korában kezdődött, metforminterápia mellett premix inzulinkezelésben részesült. Cukorbetegséggel kapcsolatosan ismert volt

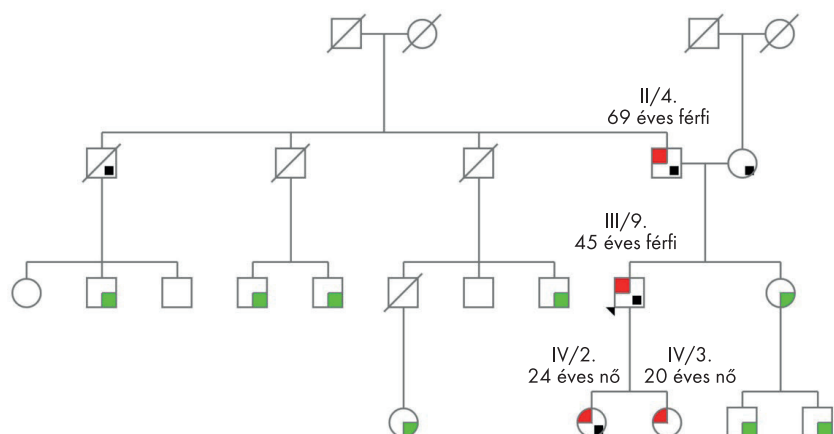
diabéteszes nephropathia és arteria carotis stenosis is. Testmagassága 173 cm, testsúlya 102,3 kg, BMI-je 34,08, HbA_{1c}-je 9%, összkoleszterinszintje 4,5 mmol/l, HDL-koleszterin-szintje 0,6 mmol/l, LDL-koleszterin-szintje 2,8 mmol/l, trigliceridszintje 2,2 mmol/l, a C peptid szintje 636 pmol/l, a diabéteszspecifikus antitestre végzett vizsgálatai negatívak voltak.

Az indexbeteg kisebbik lánya (IV/3, 20 éves) testmagassága 180 cm, testsúlya 92,9 kg, így BMI-je 28,4 volt. Születési súlya 4600 g volt. Nagyobb betegsége nem volt ismert, de tekintettel a családban halmozottan előforduló cukorbetegsége, önként odafigyelt az étkezésére, így a HbA_{1c} 4,3%, összkoleszterinszintje 5,3 mmol/l, HDL-koleszterin-szintje 1,57 mmol/l, LDL-koleszterin-szintje 3,05 mmol/l, trigliceridszintje 0,55 mmol/l volt, OGTT során a vércukorértékei a normális tartományban voltak. A C peptid szintje 426 pmol/l volt, diabéteszspecifikus antitestet nála sem lehetett kimutatni. Cukorbetegséggel kapcsolatos szövődmény nem volt ismert.

A klinikai képés a laborvizsgálatok alapján felmerült a MODY lehetősége, ezért genetikai vizsgálat elvégzése céljából az

1. ÁBRA: A HNF4A-MODY-VAL DIAGNOSZTIZÁLT BETEG CSALÁDFÁJA. A SZŰRŐVIZSGÁLATOKBA BEVONT, DE NEM MODY-S CSALÁDTAGOKAT ZÖLD NÉGYZETTEL, A GENETIKAI ELTÉRÉST HORDOZÓKAT PIROS NÉGYZETTEL, A CUKORBETEGSÉGGEL VAGY CSÖKKENT GLÜKÓZTOLERANCIÁVAL DIAGNOSZTIZÁLTAKAT FEKETE NÉGYZETTEL JELELTÜK. AZ INDEXBETEGET FEKETE HÁROMSZÖG JELZI.

■ MODY ■ MODY ■ Diabétes mellitus/FG
nincs



indexbeteg esetén mintavétel történt. A Debreceni Egyetem Laboratóriumi Medicina Intézet Klinikai Genetikai Tanszéke által elvégzett genetikai vizsgálat eredménye alapján a HNF4A génben egy korábban nem leírt, egy pontos nukleotid-polimorfizmus, a c.547A-G igazolódott, amelynek eredménye egy Ser-Gly misszensz mutáció, a jelenlegi besorolása VUS (variant of unknown significance). A genetikai vizsgálat alapján tehát HNF4A-MODY (MODY 1) diagnózis lehetősége merült fel. Ennek megerősítése céljából 12 családtag esetén végeztünk kaszkádszűrést a betegek írásos beleegyezésével, amelyek során részletes anamnéziszfelvétel és kiegészítő laboratóriumi vizsgálatok is történtek a szénhidrát-

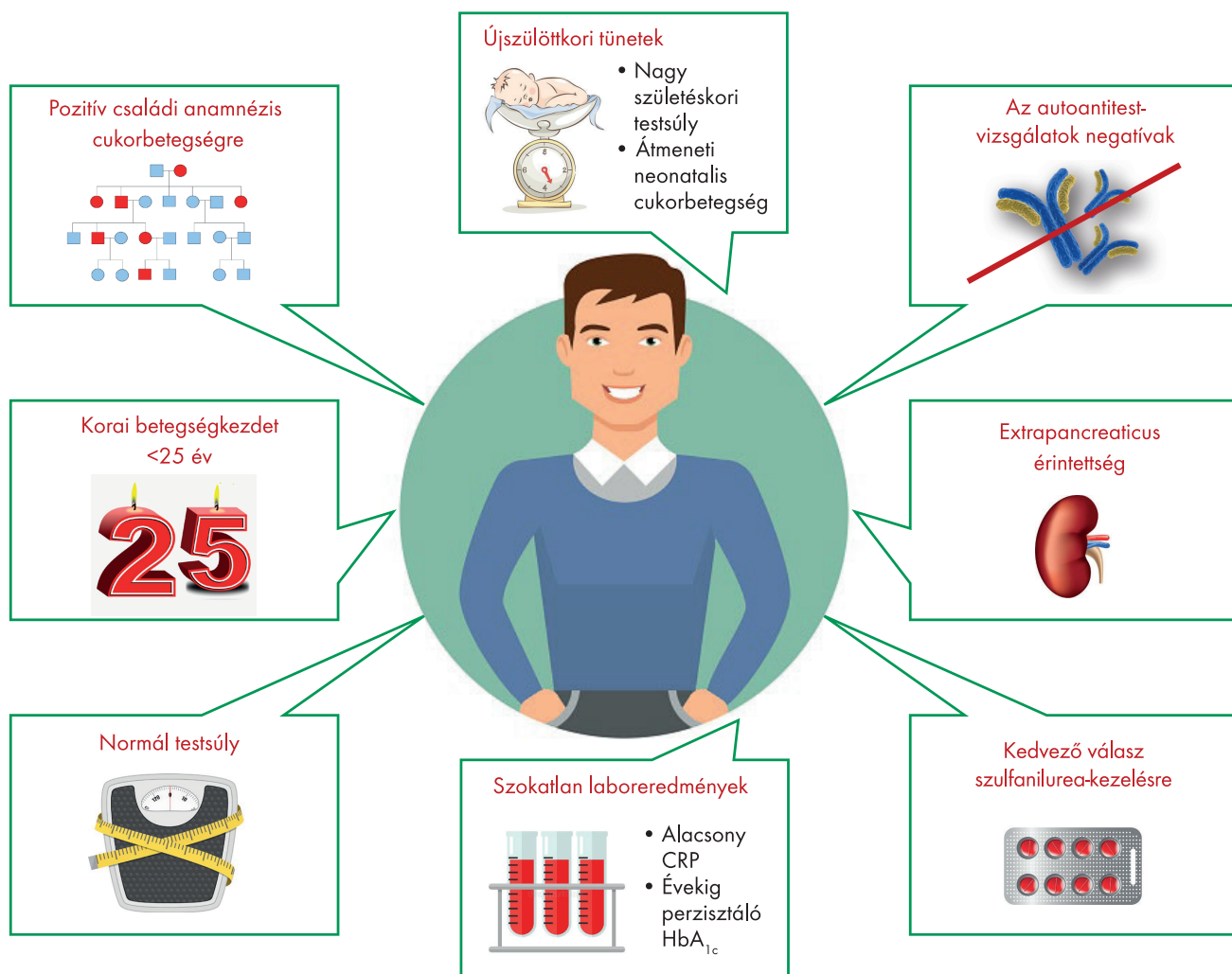
anyagcsere felmérése és célzott genetikai vizsgálat elvégzése céljából. Látható, hogy a mutáció az indexbeteg édesapja esetében már azonosítható volt, ő örökölte az indexbetegnek, majd a két leánygyermeknek (piros négyzet). A család többi tagjában mutáció nem igazolódott (1. ábra). Bár a fiatalabbik leánygyermek esetén jelenleg még nem észlelhetők eltérések a szénhidrát-anyagcserében, a családfa elemzése megerősíti az érintett családtagokban a HNF4A-MODY (MODY 1) diagnózist. A MODY diagnózis után az indexbetegnél szulfanilurea-kezelés indult a korábban már meglévő inzulinterápia mellett, amely során az összinulinadagja (22 E-gel) csökkenthető volt, de az inzulinkezelést elhagyni nem

lehetett. Mivel az obesitashoz társuló inzulinrezisztencia miatt a szulfanilurea-kezelés ennél a betegnél az inzulinkezelés kiváltásához nem volt elegendő, ezért metformin-, bázisinzulin- és GLP-1-RA-kezelés bevezetése mellett döntöttünk, amely jelenleg is folyamatban van. Az indexbeteg két leánygyermekénél szoros kontrollt tartottunk szükségesnek.

ÖSSZEFOGLALÁS

A MODY diagnózisa viszonylag nehéz, az esetek jelentős részét más cukorbetegség-altípusba sorolják, félrediaosztizálják. Ezért az alábbiakban kiemelünk néhány jellegzetességet, amelyek a mindennapi klinikai gyakorlat során felmerülhet a MODY diagnózisában (Broome 2021 alapján) (2. ábra):

2. ÁBRA: A MODY FELISMERÉSÉT SEGÍTŐ LEGFONTOSABB KLINIKAI ÉS LABORATÓRIUMI JELLEMZŐK



- ➔ Tranziens neonatalis hyperinsulinaemiás hypoglykaemia (HNF4A-MODY-ban)
- ➔ A családi anamnézisben több betegnél is szerepel cukorbetegség.
- ➔ Serdülőkorban vagy fiatal felnőttkorban jelentkező cukorbetegség (típusosan <35 év, a <25 év életkor esetén még nagyobb a valószínűség).
- ➔ Nem jellegzetes 1-es típusú cukorbetegségre (nincsenek jelen antitestek, alacsony inzulin dózis elegendő, endogén inzulintermelés kimutatható, a kezelés kihagyása mellett nem jelentkezik ketoacidosis).
- ➔ Nem jellegzetes 2-es típusú cukorbetegségre (45 éves kor előtt jelentkező cukorbetegség normál vagy alacsony testtömegindex [BMI] mellett, acanthosis nigricans hiánya,

normális triglicerid- és/vagy normális vagy emelkedett HDL-koleszterinszint HNF1A-MODY-ban).

- ➔ Enyhe stabil éhomi hyperglykaemia, amely nem progrediál, vagy nem javul gyógyszeres kezelésre.
- ➔ Szulfanilurea-érzékenység.
- ➔ Extrapancreaticus érintettség (renális, hepatikus, gasztrointesztinális).

A molekuláris genetika nemcsak segít beazonosítani a monogénes cukorbetegség egyes alcsoportjait, de ezáltal elősegíti az optimális terápiás stratégia kialakítását, és javítja a terápiás hatékonyságot ezekben a betegekben (2). Habár a MODY nem jár elhízással, de nem is véd meg attól. Így akár egy elhízott betegnél is érdemes gondolni a MODY diagnózisára, ha a családban halmozottan

fordul elő fiatalkori cukorbetegség. Hiszen a leendő családtagok korai szűrése mellett az adott betegnél is a terápia megválasztására is nagy hatással lehet (15).

Kiemelnénk, hogy habár bizonyos MODY-k esetében a szulfanilurea-kezelés hatékony és elsőként választandó kezelés, a jelenlegi kutatások révén egyre inkább előtérbe kerül a GLP-1-RA-kezelés. GLP-1-RA-kezelés mellett kevesebb a hypoglykaemiás epizódok száma, illetve maga a hypoglykaemiás esemény is kevésbé súlyos, a négyeszeri inzulinkezelés és az azzal együtt járó napi négyszeri cukorméréshöz viszonyítva a betegek életminősége is jelentősen javul a heti egyszer adható GLP-1-RA-val vagy a napi egyszer adható bázis-GLP-1-RA kombináció használatával.

IRODALOM

1. Aarthy R, Aston-Mourney K, Mikocka-Walus A, et al. Clinical features, complications and treatment of rarer forms of maturity-onset diabetes of the young (MODY) – A review. *J Diabetes Complications* 2021; 35(1): 107640.
2. Skoczek D, Dulak J, Kachamakova-Trojanowska N. Maturity Onset Diabetes of the Young-New Approaches for Disease Modelling. *Int J Mol Sci* 2021; 22(14): 7553.
3. McDonald TJ, Ellard S. Maturity onset diabetes of the young: identification and diagnosis. *Ann Clin Biochem* 2013; 50(5): 403–15.
4. Gaál Z, Szűcs Z, Kántor I, et al. A Comprehensive Analysis of Hungarian MODY Patients-Part I: Gene Panel Sequencing Reveals Pathogenic Mutations in HNF1A, HNF1B, HNF4A, ABCC8 and INS Genes. *Life* 2021; 11(8): 755.
5. Broome DT, Pantalone KM, Kashyap SR, et al. Approach to the Patient with MODY-Monogenic Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2021; 106(1): 237–250.
6. Shields BM, McDonald TJ, Ellard S, et al. The development and validation of a clinical prediction model to determine the probability of MODY in patients with young-onset diabetes. *Diabetologia* 2012; 55(5): 1265–72.
7. Thomas ER, Brackenridge A, Kidd J, et al. Diagnosis of monogenic diabetes: 10-Year experience in a large multi-ethnic diabetes center. *J Diabetes Investig* 2016; 7(3): 332–7.
8. Stanik J, Dusatkova P, Cinek O, et al. De novo mutations of GCK, HNF1A and HNF4A may be more frequent in MODY than previously assumed. *Diabetologia* 2014; 57(3): 480–4.
9. Kleinberger JW, Copeland KC, Gandica RG, et al. Monogenic diabetes in overweight and obese youth diagnosed with type 2 diabetes: the TODAY clinical trial. *Genet Med* 2018; 20(6): 583–590.
10. Heuvel-Borsboom H, W de Valk H, Losekoot M, et al. Maturity onset diabetes of the young: Seek and you will find *Neth J Med* 2016; 74(5): 193–200.
11. Gaál Z, Szűcs Z, Kántor I, et al. A Comprehensive Analysis of Hungarian MODY Patients-Part II: Glucokinase MODY Is the Most Prevalent Subtype Responsible for about 70% of Confirmed Cases. *Life* 2021; 11(8): 771.
12. Steele AM, Shields BM, Wensley KJ, et al. Prevalence of vascular complications among patients with glucokinase mutations and prolonged, mild hyperglycemia. *JAMA* 2014; 311(3): 279–86.
13. Bacon S, Schmid J, McCarthy A, et al. The clinical management of hyperglycemia in pregnancy complicated by maturity-onset diabetes of the young. *Am J Obstet Gynecol* 2015; 213(2): 236.e1-7.
14. Magdaleno A, Venkataraman S, Perilli G. Euglycemic DKA in MODY patient: empagliflozin to blame. *Endocr Pract* 2017; 23: 41–42.
15. Gaál Z, Kántor I, Somogyi A, et al. The clinical and genetical heterogeneity of MODY *Diabetol Hung* 2003; 11: 259–265.
16. Bacon S, Kythar MP, Condran EM, et al. Prolonged episodes of hypoglycaemia in HNF4A-MODY mutation carriers with IGT. Evidence of persistent hyperinsulinism into early adulthood *Acta Diabetol* 2016; 53(6): 965–972.
17. Fajans SS, Bell GI. MODY: history, genetics, pathophysiology, and clinical decision making. *Diabetes Care* 2011; 34(8): 1878–84.
18. Pruhova S, Dusatkova P, Neumann D, et al. Two cases of diabetic ketoacidosis in HNF1A-MODY linked to severe dehydration: is it time to change the diagnostic criteria for MODY? *Diabetes Care* 2013; 36(9): 2573–4.
19. Hohendorf J, Szopa M, Skupien J, et al. A single dose of dapagliflozin, an SGLT-2 inhibitor, induces higher glycosuria in GCK- and HNF1A-MODY than in type 2 diabetes mellitus. *Endocrine* 2017; 57(2): 272–279.
20. Jermendy Gy, Balogh I, Gaál Z. Monogenic form of diabetes mellitus due to HNF4α mutation (MODY-1) – The first case in Hungary. *Orv Hetil* 2016; 157(12): 469–73.
21. Horikawa Y, Enya M, Mabe H, et al. NEUROD1-deficient diabetes (MODY6): Identification of the first cases in Japanese and the clinical features. *Pediatr Diabetes* 2018; 19(2): 236–242.