

DOI: 10.58490/ctump.2024i77.2834

NGHIÊN CỨU TÌNH HÌNH TIỀN ĐÁI THÁO ĐƯỜNG Ở ĐỐI TƯỢNG
NGUY CƠ TẠI BỆNH VIỆN TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y DƯỢC CẦN THƠ
NĂM 2022-2024

Nguyễn Ngọc Thiên Phú*, Lê Tân Tố Anh

Trường Đại học Y Dược Cần Thơ

*Email: nntphu.y41@student.ctump.edu.vn

Ngày nhận bài: 24/5/2024

Ngày phản biện: 29/7/2024

Ngày duyệt đăng: 02/8/2024

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Tiền đái tháo đường được xem là giai đoạn sớm của đái tháo đường, đặc biệt đối với đối tượng thuộc nhóm nguy cơ có tỷ lệ mắc tiền đái tháo đường cao hơn so với các đối tượng khác. Tầm soát và phát hiện sớm tiền đái tháo đường giúp bệnh nhân dự phòng tiến triển của bệnh.

Mục tiêu nghiên cứu: Xác định tỷ lệ tiền đái tháo đường ở đối tượng nguy cơ tại Khoa khám bệnh, Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Cần Thơ và các yếu tố liên quan. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang trên 262 bệnh nhân có nguy cơ mắc tiền đái tháo đường đến khám tại Khoa khám bệnh, Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Cần Thơ. **Kết quả:** Độ tuổi trung bình trong nghiên cứu là $52,26 \pm 11,2$ tuổi, đa số đối tượng ≥ 45 tuổi chiếm khá cao (75,2%). Tỷ lệ thừa cân và béo phì độ 1 và độ 2 lần lượt là 30,9%, 32,4% và 3,4%. Tỷ lệ tiền đái tháo đường ở đối tượng nguy cơ là 55,7%. Trong đó, tỷ lệ tiền đái tháo đường được chẩn đoán theo HbA1c là 50%, tỷ lệ tiền đái tháo đường được chẩn đoán theo đường máu lúc đói là 32,1%. Tăng huyết áp là yếu tố liên quan đến tiền đái tháo đường ở đối tượng nguy cơ. **Kết luận:** Tỷ lệ tiền đái tháo đường ở đối tượng nguy cơ khá cao ($>50\%$). Tăng huyết áp là yếu tố nguy cơ liên quan đến tiền đái tháo đường. Cần tầm soát tiền đái tháo đường ở đối tượng nguy cơ, đặc biệt là đối tượng có tăng huyết áp.

Từ khóa: Tiền đái tháo đường, đái tháo đường, tăng huyết áp.

ABSTRACT

THE PREVALENCE OF PREDIABETES IN AT-RISK
POPULATIONS AT CAN THO UNIVERSITY OF MEDICINE
AND PHARMACY HOSPITAL IN 2022-2024

Nguyen Ngoc Thien Phu*, Le Tan To Anh

Can Tho University of Medicine and Pharmacy

Background: Prediabetes is considered an early stage of diabetes, especially for individuals in high-risk groups, who have a higher incidence of prediabetes compared to others. Screening and early detection of prediabetes help patients prevent the progression of the disease.

Objectives: To determine the prevalence of prediabetes in high-risk individuals and related factors at the Outpatient Department of Can Tho University of Medicine and Pharmacy Hospital. **Materials and methods:** A cross-sectional descriptive was studied on 262 patients at risk of prediabetes visiting the Outpatient Department of Can Tho University of Medicine and Pharmacy Hospital.

Results: The mean age in the study was 52.26 ± 11.2 years, with a significant majority (75.2%) being ≥ 45 years old. The prevalence of overweight and obesity grade 1 and obesity grade 2 was 30.9%, 32.4%, and 3.4%, respectively. The prevalence of prediabetes in high-risk individuals was 55.7%.

Among these, the prevalence of prediabetes diagnosed by HbA1c was 50%, and by fasting blood glucose was 32.1%. Hypertension was a factor associated with prediabetes in high-risk individuals.

Conclusion: The prevalence of prediabetes in high-risk individuals was quite high ($>50\%$).

Hypertension is a risk factor associated with prediabetes. Screening for prediabetes in high-risk individuals is necessary, especially those with hypertension.

Keywords: Prediabetes, diabetes, hypertension.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Tiền đái tháo đường được xem là giai đoạn sớm của đái tháo đường, là giai đoạn trung gian giữa người bình thường và người mắc đái tháo đường. Theo IDF, trong năm 2021, ước tính có 541 triệu người trưởng thành có rối loạn dung nạp glucose, chiếm khoảng 10,6% tỷ lệ người trưởng thành toàn cầu và khoảng 319 triệu người trưởng thành có rối loạn glucose máu lúc đói, chiếm 6,2% tỷ lệ người trưởng thành toàn cầu. Dự đoán của IDF vào năm 2045, số người trưởng thành có rối loạn dung nạp glucose và rối loạn glucose máu lúc đói lần lượt là 730 triệu và 441 triệu người, chiếm lần lượt 11,4% và 6,9% tỷ lệ người trưởng thành toàn cầu [1]. Tiền đái tháo đường có liên quan đến tăng nguy cơ mắc đái tháo đường, các biến cố tim mạch và tử vong [2].

Tiền đái tháo đường hiện nay đang nhận được nhiều sự quan tâm của các chuyên gia, đặc biệt đối với đối tượng thuộc nhóm nguy cơ có tỷ lệ mắc tiền đái tháo đường cao hơn so với những đối tượng khác. Tại Việt Nam chưa có nghiên cứu về tiền đái tháo đường ở nhóm đối tượng nguy cơ. Vì thế, nghiên cứu được thực hiện với mục tiêu sau: Xác định tỷ lệ tiền đái tháo đường ở đối tượng nguy cơ và các yếu tố liên quan.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Tầm soát 262 bệnh nhân đến khám tại Khoa khám bệnh Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Cần Thơ từ tháng 04/2023 đến tháng 05/2024.

- **Tiêu chuẩn chọn mẫu:** Theo hướng dẫn chẩn đoán và điều trị tiền đái tháo đường của Bộ Y Tế năm 2020 [3]:

+ Tuổi ≥ 45 .

+ Người trưởng thành có BMI ≥ 23 có kèm một trong số các yếu tố nguy cơ sau:

Có người thân đời thứ nhất bị ĐTD, hoặc

Tiền sử bệnh tim mạch do xơ vữa động mạch, tăng huyết áp, có rối loạn mỡ máu

Phụ nữ bị hội chứng buồng trứng đa nang hoặc tiền sử đái tháo đường thai kỳ

Ít hoạt động thể lực, dấu gai đen, ...

- **Tiêu chuẩn loại trừ:** Bệnh nhân đã được chẩn đoán tiền đái tháo đường và đang điều trị, đái tháo đường trước đó. Bệnh nhân đang mắc các bệnh lý cấp tính như viêm phổi, nhiễm trùng tiểu, bệnh tuyến giáp chưa điều trị ổn định, ... Đang sử dụng bất kỳ thuốc nào làm ảnh hưởng đến chuyển hóa glucose máu như SGLT2i, GLP-1, corticoid, ... Bệnh nhân đang mắc các bệnh ảnh hưởng đến chuyển hóa glucose máu. Phụ nữ đang mang thai. Bệnh nhân mắc các bệnh tâm thần. Bệnh nhân không đồng ý tham gia nghiên cứu.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

- **Thiết kế nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang.

- **Cỡ mẫu:** 262 bệnh nhân.

- **Phương pháp chọn mẫu:** Chọn mẫu thuận tiện, tất cả bệnh nhân thỏa tiêu chuẩn chọn mẫu đến khám tại Khoa Khám bệnh cho đến khi đủ số lượng mẫu.

- **Xử lý số liệu:** Bằng phần mềm SPSS 26. Tính tần số và tỷ lệ phần trăm đối tượng nguy cơ mắc tiền đái tháo đường. Xác định mối liên quan tiền đái tháo đường với một số yếu tố liên quan

- **Nội dung nghiên cứu:**

+ Đặc điểm của đối tượng nghiên cứu: Tuổi, giới, trình độ học vấn, nghề nghiệp, ...

+ Xác định tỷ lệ tiền đái tháo đường ở đối tượng nguy cơ. Bệnh nhân được chẩn đoán tiền đái tháo đường dựa trên một trong các tiêu chí sau [4]:

Rối loạn glucose máu lúc đói: Glucose huyết tương lúc đói từ 100 - 125 mg/dL

HbA1c: 5,7 - 6,4%

+ Xác định một số yếu tố liên quan đến tiền đái tháo đường như: tuổi >45, tiền sử bệnh tim mạch do xơ vữa, tăng huyết áp, rối loạn mỡ máu hoặc có người thân đời thứ nhất bị đái tháo đường, ...

+ Bước đầu xây dựng mô hình tiên đoán nguy cơ mắc tiền đái tháo đường dựa trên phương trình thu được từ kết quả hồi quy logistic đa biến.

- **Đạo đức trong nghiên cứu:** Nghiên cứu được thực hiện thông qua đề cương với sự đồng ý của Hội đồng Đạo đức trong nghiên cứu Y Sinh Trường Đại học Y Dược Cần Thơ số 22.386.HV/PCT-HĐĐĐ. Tất cả bệnh nhân đều được giải thích và tham gia nghiên cứu. Mọi thông tin về bệnh nhân đều được bảo mật và mã hoá. Nghiên cứu không làm ảnh hưởng đến quá trình điều trị của bệnh nhân.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Bảng 1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Đặc điểm		Tần số	Tỷ lệ (%)
Giới	Nam	112	42,7
	Nữ	150	57,3
Nhóm tuổi	< 45	65	24,8
	≥ 45	197	75,2
Phân loại BMI	Gầy	1	0,5
	Bình thường	86	32,8
	Thừa cân	81	30,9
	Béo phì độ 1	85	32,4
	Béo phì độ 2	9	3,4

Nhận xét: Trong số 262 bệnh nhân, nam giới chiếm 42,7% và nữ giới chiếm 57,3%. Trong đó nhóm bệnh nhân ≥ 45 tuổi chiếm đa số với 75,2%, ≤45 tuổi chiếm 24,8%. Tỷ lệ bệnh nhân thừa cân, béo phì độ 1 và độ 2 lần lượt là 30,9%, 32,4% và 3,4%.

3.2. Tỷ lệ tiền đái tháo đường ở đối tượng nguy cơ

Bảng 2. Tỷ lệ mắc tiền đái tháo đường dựa vào đường máu lúc đói

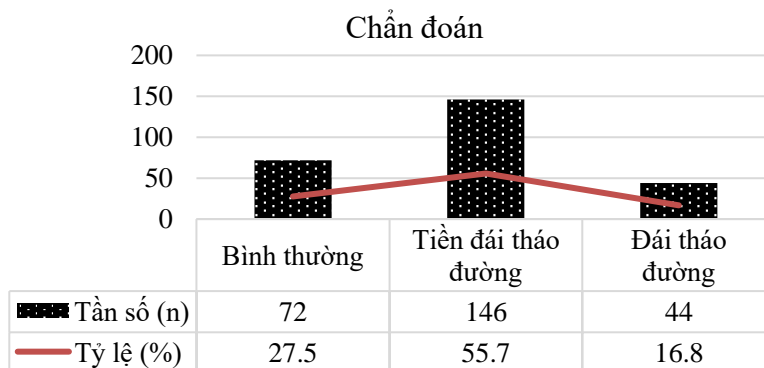
Chẩn đoán	Tần số	Tỷ lệ (%)
Bình thường	152	58
Tiền đái tháo đường	84	32,1
Đái tháo đường	26	9,9
Tổng	262	100

Nhận xét: Tỷ lệ tiền đái tháo đường dựa vào xét nghiệm đường máu lúc đói là 32,1%.

Bảng 3. Tỷ lệ mắc tiền đái tháo đường dựa vào HbA1C

Chẩn đoán	Tần số	Tỷ lệ (%)
Bình thường	93	35,5
Tiền đái tháo đường	131	50
Đái tháo đường	38	14,5
Tổng	262	100

Nhận xét: Tỷ lệ tiền đái tháo đường dựa vào xét nghiệm HbA1C là 50%.



Biểu đồ 1. Tỷ lệ mắc tiền đái tháo đường dựa vào HbA1C và/hoặc đường máu lúc đói

Nhận xét: Dựa vào kết quả HbA1C và Glucose máu lúc đói sau phân tích, chúng tôi ghi nhận có 146 bệnh nhân tiền đái tháo đường chiếm 55,7%, tỷ lệ đái tháo đường mới mắc là 16,8%, còn lại 27,5% bình thường.

3.3. Một số yếu tố liên quan đến tiền đái tháo đường ở đối tượng nguy cơ

Bảng 4. Một số yếu tố liên quan đến tiền đái tháo đường

Yếu tố		Chẩn đoán		p	OR (CI 95%)
		Tiền đái tháo đường (n=146)	Bình thường (n=72)		
Tuổi	≥ 45	112	48	p = 0,114	1,647 (0,884-3,069)
	< 45	34	24		
Tiền sử gia đình mắc ĐTD	Có	59	25	p = 417	1,275 (0,709-2,293)
	Không	87	47		
Tăng huyết áp	Có	45	13	p = 0,045	2,022 (1,008-4,005)
	Không	101	59		
Thừa cân	Có	49	25	p = 0,865	0,95 (0,524-1,721)
	Không	97	47		
Béo bụng	Có	87	45	p = 0,679	0,885 (0,495-1,581)
	Không	59	27		
Rối loạn lipid máu	Có	95	43	p = 0,441	1,256 (0,703-2,246)
	Không	51	29		
Hoạt động thể lực	Có	68	41	p = 0,15	0,659 (0,373-1,164)
	Không	78	31		
Hút thuốc lá	Có	52	20	p = 0,247	1,438 (0,776-2,666)
	Không	94	52		
Thói quen ăn uống	Lành mạnh	76	41	p = 0,496	0,821 (0,465-1,449)
	Không lành mạnh	70	31		

Nhận xét: Có mối liên quan giữa tăng huyết áp với tiền đái tháo đường với $p < 0,05$. Không có mối liên quan giữa các yếu tố như tuổi ≥ 45 , tiền sử gia đình mắc đái tháo đường, thừa cân, béo bụng, rối loạn lipid máu, hoạt động thể lực, hút thuốc lá và thói quen ăn uống không lành mạnh với tiền đái tháo đường với $p \geq 0,05$.

Bảng 5. Mô hình dự báo tiền đái tháo đường từ một số yếu tố nguy cơ

Yếu tố nguy cơ	B	p	Exp(B)	KTC 95% của Exp (B)
Tuổi ≥ 45	-0,543	p = 0,141	0,58	0,28 - 1,2
Tiền sử gia đình mắc ĐTD (có)	-0,52	p = 0,128	0,6	0,3 - 1,16
Tiền sử tăng huyết áp (có)	-0,906	p = 0,023	2,47	1,25 - 4,98
Thừa cân (có)	-0,141	p = 0,720	1,15	0,53 - 2,48
Béo bụng (có)	0,28	p = 0,450	1,32	0,64 - 2,72
Rối loạn lipid máu (có)	0,02	p = 0,954	1,02	0,51 - 2,02
Hoạt động thể lực (có)	-0,376	p = 0,232	1,46	0,79 - 2,7
Hút thuốc lá (có)	-0,339	p = 0,312	0,71	0,37 - 1,38
Thói quen ăn uống (lành mạnh)	-0,172	p = 0,610	1,19	0,61 - 2,3
Hằng số	0,312	P = 0,107	1,366	

Nhận xét: Ta có mô hình tiên đoán xác suất mắc tiền đái tháo đường dựa vào các yếu tố nguy cơ như sau:

$\text{Log}(P_{\text{tiền đái tháo đường}}) = 0,312 - 0,543 \times (\text{tuổi} \geq 45) - 0,52 \times (\text{tiền sử gia đình}) - 0,906 \times (\text{tiền sử THA}) - 0,141 \times (\text{thừa cân}) + 0,28 \times (\text{béo bụng}) + 0,02 \times (\text{rối loạn lipid máu}) - 0,376 \times (\text{hoạt động thể lực}) - 0,339 \times (\text{hút thuốc lá}) - 0,172 \times (\text{thói quen ăn uống lành mạnh})$

Như vậy, $P_{\text{tiền đái tháo đường}} = \frac{1}{1 + e^{\text{Log}(P_{\text{tiền đái tháo đường}})}}$

IV. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ nam giới chiếm 42,7% và nữ giới chiếm 57,3%. Trong đó, độ tuổi trung bình trong nghiên cứu là $52,26 \pm 11,2$ tuổi, đa số đối tượng ≥ 45 tuổi chiếm khá cao (75,2%). Đây là độ tuổi bắt đầu lão hóa, thường xuất hiện các vấn đề sức khỏe cần được chăm sóc y tế và dự phòng các biến cố. Tỷ lệ bệnh nhân thừa cân và béo phì độ 1 và độ 2 lần lượt là 30,9%, 32,4% và 3,4%. Đây cũng là những nhóm đối tượng có nguy cơ cao mắc tiền đái tháo đường và đái tháo đường [5].

4.2. Tỷ lệ tiền đái tháo đường ở đối tượng nguy cơ

Tỷ lệ tiền đái tháo đường trong nghiên cứu tương đối cao với 55,7%, trong đó nhóm đối tượng được chẩn đoán bằng rối loạn đường máu lúc đói chiếm 32,1%, HbA1c là 50%. Tỷ lệ tiền đái tháo đường trong nghiên cứu của chúng tôi tương đương với nghiên cứu tiền đái tháo đường tại bệnh viện quận Bình Thạnh của Phạm Hữu Tiến với tỷ lệ tiền đái tháo đường là 66% [6]. Trong đó, có 64 % bệnh nhân được chẩn đoán theo HbA1c và 28% bệnh nhân được chẩn đoán theo đường máu lúc đói. Ngoài ra, nghiên cứu của chúng tôi cũng tương đương với nghiên cứu tiền đái tháo đường của Tường Thị Vân Anh với tỷ lệ tiền đái tháo đường là 58,3% [7]. Qua cả 2 nghiên cứu cho thấy tỷ lệ bệnh nhân được chẩn đoán tiền đái tháo đường bằng HbA1c khá cao so với đường máu lúc đói. Do đó, nên chẩn đoán bằng cả đường máu lúc đói và HbA1c để tăng mức độ chính xác cho quá trình chẩn đoán cũng như quá trình can thiệp của bệnh nhân.

4.3. Các yếu tố liên quan đến tiền đái tháo đường ở đối tượng nguy cơ

Kết quả cho thấy bệnh nhân tăng huyết áp có nguy cơ mắc tiền đái tháo đường cao hơn so với bệnh nhân không tăng huyết áp với $OR=2,022$ (1,008-4,005). Kết quả trên tương đương với một số nghiên cứu trong nước trên đối tượng tăng huyết áp như nghiên cứu của Lâm Chí Hiếu, nhóm bệnh nhân tăng huyết áp mắc tiền đái tháo đường cao hơn 1,8 lần so với nhóm không tăng huyết áp ($OR=1,805$) [8], nghiên cứu của Tường Thị Vân Anh cho kết quả tương tự nhóm bệnh nhân tăng huyết áp mắc tiền đái tháo đường cao hơn 2,89 lần so với nhóm không tăng huyết áp ($OR = 2,89$) [7].

Nghiên cứu của chúng tôi cũng tương đồng với các nghiên cứu khác ở cộng đồng tại khắp các tỉnh trên cả nước. Tại Bình Dương, nghiên cứu cắt ngang 1920 người trong độ tuổi từ 30 đến 69 cho kết quả nhóm đối tượng tăng huyết áp có nguy cơ mắc tiền đái tháo đường cao hơn nhóm không tăng huyết áp 1,4 lần [9].

Ngoài các nghiên cứu trong nước, kết quả này cũng phù hợp với nhiều nghiên cứu quốc tế. Chẳng hạn, nghiên cứu về tiền đái tháo đường tại Indonesia, tăng huyết áp làm tăng gấp 3,1 lần nguy cơ mắc tiền đái tháo đường [10] hay nghiên cứu tại Pakistan cũng cho thấy tăng huyết áp làm tăng nguy cơ mắc tiền đái tháo đường [11].

Tuy nhiên, các yếu tố nguy cơ khác như tuổi ≥ 45 , tiền sử gia đình mắc đái tháo đường, thừa cân, béo bụng, rối loạn lipid máu, hoạt động thể lực, hút thuốc lá và thói quen ăn uống không thấy có mối liên quan đến tiền đái tháo đường trong nghiên cứu này. Điều này có thể do đối tượng nghiên cứu của chúng tôi là đối tượng có yếu tố nguy cơ.

Bên cạnh đó, chúng tôi cũng bước đầu xây dựng được một mô hình giúp tiên đoán xác suất mắc tiền đái tháo đường dựa trên phương pháp từng bước (stepwise), trên nền tảng hồi quy logistic đa biến từ các biến số yếu tố nguy cơ sẵn có gồm: tuổi, tiền sử gia đình mắc đái tháo đường, tiền sử tăng huyết áp, béo bụng, thừa cân, rối loạn lipid máu, hoạt động thể lực, hút thuốc lá, thói quen ăn uống.

Nghiên cứu của chúng tôi cũng tồn tại một số nhược điểm nhất định, trong đó cỡ mẫu nhỏ, thời gian theo dõi chưa đủ dài và mô hình tiên đoán chưa được kiểm định trong và kiểm định ngoài là những hạn chế quan trọng.

V. KẾT LUẬN

Tỷ lệ mắc tiền đái tháo đường ở đối tượng nguy cơ là 55,7%. Tăng huyết áp có liên quan đến tăng tỷ lệ mắc tiền đái tháo đường.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas 10th Edition. 2021.
2. Echouffo-Tcheugui JB, Perreault L, Ji L, Dagogo-Jack S. Diagnosis and management of prediabetes: A review. *JAMA*. 2023. 329(14). 1206–1216. <https://doi.org/10.1001/jama.2023.4063>.
3. Bộ Y Tế. Quyết định số 3087/QĐ-BYT ngày 16 tháng 7 năm 2020 về việc ban hành tài liệu chuyên môn “Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị tiền đái tháo đường”. 2020.
4. American Diabetes Association Professional Practice Committee. Diagnosis and classification of diabetes: Standards of care in diabetes 2024. *Diabetes Care*. 2024. 47(Supplement_1). S20–S42. <https://doi.org/10.2337/dc24-S002>.
5. Đỗ Trung Quân. Các yếu tố nguy cơ ở đối tượng tiền đái tháo đường. *Vietnam Journal of Diabetes and Endocrinology*. 2021. (13). 83-87. <https://vjde.vn/journal/article/view/163>.

6. Phạm Hữu Tiến. Nghiên cứu tỉ lệ và yếu tố liên quan tiền đái tháo đường trên bệnh nhân tăng huyết áp tại bệnh viện quận Bình Thạnh năm 2022. *Tạp Chí Y học Việt Nam*. 2022. 515(2).315-319. <https://doi.org/10.51298/vmj.v515i2.2817>.
7. Trương Thị Vân Anh. Nghiên cứu tỷ lệ tiền đái tháo đường và hiệu quả của metformin trong điều trị dự phòng đái tháo đường tuýp 2. Luận án Tiến sĩ Y. Trường đại học y Hà Nội. 2021.134.
8. Lâm Chí Hiếu & Đoàn Thị Tuyết Ngân. Nghiên cứu tỷ lệ tiền đái tháo đường và một số yếu tố liên quan đến tiền đái tháo đường ở bệnh nhân tăng huyết áp tại khoa khám bệnh, bệnh viện Tim Mạch thành phố Cần Thơ năm 2022-2023. *Tạp chí Y Dược học Cần Thơ*. 2023. 64. 174-180. <https://doi.org/10.58490/ctump.2023i64.1324>.
9. Nguyễn Bình Phương. Tỷ lệ mắc tiền đái tháo đường và các yếu tố liên quan tại tỉnh Bình Dương. *Tạp chí y học dự phòng*. 2022. 32(8), 36-42. <https://doi.org/10.51403/0868-2836/2022/866>.
10. Indah Budiastutik, Martha I. Kartasurya, Hertanto W. Subagio, et al. High Prevalence of Prediabetes and Associated Risk Factors in Urban Areas of Pontianak, Indonesia: A Cross-Sectional Study. *Journal of Obesity*. 2022. 4851044. <https://doi.org/10.1155/2022/4851044>.
11. Sohail Akhtar, Syed Wadood Ali Shah, Saleem Javed, Ayisham Alina. Prevalence of diabetes and prediabetes in district Swat Pakistan. *Journal of the Pakistan Medical Association*. 2020. 71(1), 243-246. <https://doi.org/10.47391/JPMA.548>.