

Hypertenze a diabetes – maligní kardiometabolická kombinace

Hypertension and diabetes – malignant cardiometabolic combination

Hana Rosolová

Centrum preventivní kardiologie, II. interní klinika LF UK a FN Plzeň

✉ prof. MUDr. Hana Rosolová, DrSc. | rosolova@fnplzen.cz | www.lfp.cuni.cz

Doručeno do redakce/Doručené do redakcie/Received 31. 3. 2019

Přijato po recenzi/Prijaté po recenzii/Accepted 3. 5. 2019

Abstrakt

Kombinace diabetes mellitus (DM) a arteriální hypertenze (AH) postihuje 4–10 % populace a jejich společný výskyt narůstá s věkem. Tyto choroby nesou vysoké riziko pro výskyt makro- i mikrovaskulárních komplikací, tj. kardiovaskulárních nemocí na podkladě aterosklerózy a diabetické nefropatie, retinopatie a neuropatie. Obě nemoci jsou fenotypicky velmi heterogenní, ale rizikové faktory pro jejich vznik jsou podobné a mají původ v dnešním životním stylu a životním prostředí. Důležitým „mezistupněm“ v rozvoji AH a DM 2. typu (DM2T) je metabolický syndrom, jehož podkladem je inzulinová rezistence. Tento stav je reverzibilní, a proto je jeho ovlivnění v primární prevenci DM2T klíčové. Pokud je diagnostikován DM a AH, je třeba včas zahájit nefarmakologická opatření i vhodnou farmakologickou léčbu hypertenze, DM i dyslipidemie. Jsou uvedeny nevhodnější léky a jejich kombinace podle současných evropských doporučení.

Klíčová slova: arteriální hypertenze – diabetes mellitus – inzulinová rezistence – léčba hypertenze u diabetiků – prevence makro- a mikrovaskulárních komplikací

Abstract

Combination of diabetes mellitus (DM) and arterial hypertension (AH) affects about 4–10% of population and their joint prevalence is increasing with age. Those diseases bring high risk of macro- and microvascular complications, i.e. atherosclerotic vascular diseases and diabetic nephropathy, retinopathy and neuropathy. The both diseases are heterogeneous in phenotype, but their risk factors are similar and are present in our life style and environment. Metabolic syndrome represents the interstage between AH and type 2 DM (T2DM) and insulin resistance is the background of it. Metabolic syndrome is reversible and therefore its influencing is crucial in primary prevention of T2DM. If AH and T2DM are diagnosed, to start very early non-pharmacological measures and pharmacotherapy for hypertension, diabetes and dyslipidemia are very important. The most appropriate drugs and their combination by the up to date European Guidelines are mentioned.

Keywords: arterial hypertension – diabetes mellitus – insulin resistance – management of hypertension in diabetics – prevention of macro- and microvascular complications

Úvod

Arteriální hypertenze (AH) a diabetes mellitus (DM) patří k závažným chorobám a současně k významným rizikovým faktorům pro aterosklerózu a její komplikace – kardiovaskulární onemocnění (KVO). Prevalence DM stoupá v řadě zemí světa včetně ČR, a proto Světová zdravotnická organizace označuje DM za neinfekční epidemii 21. století. Kombinace DM a AH je vysoce riziková pro výskyt aterosklerotických vaskulárních nemocí, ale i pro poškození mikrocirkulace. Mikroangiopatie v ledvinách vede postupně k jejich selhávání, v srdci zvyšuje ná-

chylnost myokardu k ischemii, jeho hypertrofizaci a selhávání, podílí se na rozvoji lakunárních mozkových infarktů a vaskulární demence atd. Prevence vzniku AH a DM, jejich včasná diagnostika a léčba mají proto nesmírný význam jak pro kvalitu života nemocných, tak pro kardiovaskulární a celkovou mortalitu.

Výskyt arteriální hypertenze a diabetu

Prevalence DM na celé naší planetě v posledních dekádách strmě stoupá, a to i v zemích méně rozvinutých. Nejvíce přibývá onemocnění diabetes mellitus 2. typu (DM2T), který

tvorí většinu diabetiků (90–95 %). Předpokládá se, že 415 milionů diabetiků v r. 2015 stoupne do r. 2040 až na 642 milionů pacientů s DM [1]. Arteriální hypertenze je nejčastější KVO. Zatímco prevalence AH v nejrozvinutějším světě klesá, v rozvíjejících se zemích stoupá. V r. 2010 bylo na světě 1,39 miliardy lidí s AH, přičemž 1 miliarda se nacházela v rozvíjejících se zemích s nízkými příjmy [2].

Diabetiky postihuje AH 2krát častěji než nediabetickou populaci, přičemž u DM2T je AH 2krát častější než u DM1T. Souběžně se AH a DM vyskytují u 4–10 % nemocných a frekvence jejich výskytu stoupá s věkem. V české populaci ve věku 24–64 let byla zjištěna prevalence současného výskytu DM a AH u 6 % mužů a 4 % žen [3]. Hypertenze většinou předchází diagnózu DM2T, zatímco u DM1T se rozvíjí později v závislosti na věku a diabetické nefropatii.

Diagnostika AH a DM je poměrně jednoduchá, ale prevence rozvoje makrovaskulárních (aterosklerotických) a mikrovaskulárních komplikací, které provázejí tyto choroby, je velmi obtížná. Vyžaduje to dobrou spolupráci pacienta s lékařem i důslednou a včasnou léčbu správnými antihypertenzivy, antidiabetiky, hypolipidemiky ev. i dalšími léky.

Společná patofyziologie hypertenze a diabetu

I když jsou AH a DM nemocí fenotypicky velmi heterogenní, rizikové faktory pro jejich vznik jsou podobné a mají původ především v dnešním životním stylu a životním prostředí. Nadměrná konzumace potravy a nedostatečný výdej energie při sedavém způsobu života vedou u geneticky náchylných jedinců k rozvoji inzulínové rezistence, akumulaci tukové tkáně v břiše a břišních orgánech, aktivaci sympatického nervového systému (SNS) a renin angiotenzinového systému (RAS) a dalším změnám neuroendokrinních mechanismů, které vedou ke zvyšování krevního tlaku a tepové frekvence, rozvoji poruch metabolismu lipidů a k rozvoji poruch glukózového metabolismu až do DM2T. U hypertoniků se častěji vyskytuje hypercholesterolemie (zvýšení LDL-C) a u inzulínorezistentních jedinců se rozvíjí aterogenní dyslipidemie (mírně zvýšené triglyceridy anebo i snížený HDL-C). Také ostatní nevhodné životní návyky (kouření, chronický stres, nedostatek spánku aj) přispívají k rozvoji AH a DM. Nikotin

stimuluje aktivitu SNS a následně i RAS a významně zhoršuje inzulínovou rezistenci, a proto mají kuřáci DM2T častěji než nekuřáci [4]. Koincidence AH a DM má tedy společný patofyziologický podklad.

Důležitým „mezistupněm“ v rozvoji AH a DM2T je metabolický syndrom (MS), tab, [5]. Jeho podkladem je inzulínová rezistence, kterou lze nejsnadněji diagnostikovat pomocí HOMA (Homeostatic Model Assessment) indexu inzulínové rezistence (HOMA index = glykemie nalačno × inzulinemie nalačno/22,5): HOMA index > 2,2 znamená přítomnost inzulínové rezistence [6]. Bohužel žádná ze zatím používaných definic pro MS nekoreluje těsně s inzulínovou rezistencí. Nejtěsnější korelace mezi MS a inzulínovou rezistencí existuje u jedinců, kteří splňují všech 5 kritérií pro MS a nejen 3 nebo 4 [7]. Pokud nemocný s MS nezmění svůj životní styl a nebude léčen pro hypertenzi, aterogenní dyslipidemii, ev. hyperglykémii nebo obezitu, dospěje po určité době k rozvoji DM2T.

Diabetes je v asociaci s 2–3krát vyšším KV-rizikem u mužů a až 4krát vyšším KV-rizikem u žen [8]. Pokud se vyskytuje DM spolu s AH, je toto riziko 6krát vyšší, a je-li přítomna albuminurie nebo proteinurie, je KV-riziko 35krát vyšší než u osob bez AH bez DM [9].

Makro- a mikrovaskulární postižení

Arteriální hypertenze je nejčastější KV-nemocí a největší prediktor celkové mortality. Diabetes je složitá porucha intermediárního metabolismu, která je charakterizována hyperglykemií, která představuje třetí nejsilnější prediktor celkové mortality (graf). Vysoký krevní tlak vede k rozvoji řady orgánových změn, mezi které patří albuminurie jako první projev endotelové dysfunkce, změny na cévách očního pozadí, hypertrofizace levé komory srdeční, rozvoj sklerotických plátů ve velkých a středních artériích aj.

Inzulínová rezistence a chronická hyperglykémie jsou velké stimuly pro tvorbu koncových produktů pokročilé glykace (Advanced Glycation Endproducts – AGEs) a pro tvorbu jejich receptorů. Tyto produkty se akumulují v extracelulární matrix

Tab | Definice pro metabolický syndrom.

Upraveno podle [5]

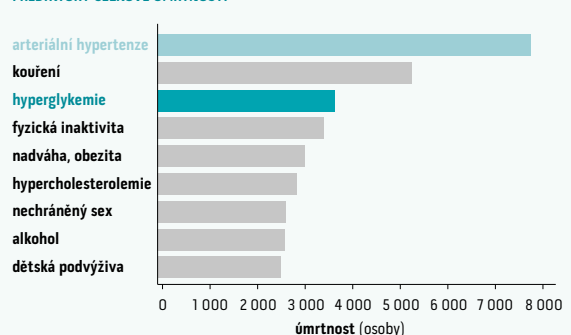
obvod pasu	muži > 94 cm ženy > 80 cm
triglyceridy	≥ 1,7 mmol/l nebo léčba hypolipidemiky
HDL-C	muži < 1,0 mmol/l ženy < 1,3 mmol/l nebo léčba hypolipidemiky
krevní tlak	≥ 130/85 mm Hg nebo léčba antihypertenzivy
glykemie nalačno	≥ 5,6 mmol/l nebo léčba antidiabetiky

HDL-C – lipoproteinové částice cholesterolu o vysoké hustotě/High Density Lipoprotein cholesterol

Graf | Prediktory celkové úmrtnosti.

Upraveno podle [18]

PREDIKTORY CELKOVÉ ÚMRTNOSTI



cév a významně přispívají k jejich poškození, tj. k diabetickým mikroangiopatiím (nefropatie, neuropatie a retinopatie) i k rozvoji aterosklerózy. Prostřednictvím AGEs i vysokého krevního tlaku dochází ke stimulaci produkce oxidantů, a tím se zvyšuje oxidační stres, který zpětně stimuluje další tvorbu AGEs [10]. Právě ovlivnění těchto produktů glykace a jejich receptorů se jeví jako slibná cesta k prevenci vaskulárního poškození a snížení KV-rizika u pacientů s DM. V řadě longitudinálních klinických studií je testována substance alagebrium (ALT-711). Zatím existují výsledky z malých klinických studií, v nichž mělo ovlivnění AGEs u pacientů s DM a AH kardioprotektivní efekt [11].

Řada experimentálních studií prokázala souvislost mezi zánnětem, imunitním systémem s poruchou metabolismu, AH i KVO, což potvrdily i genetické a klinické studie. Nedávno publikovaná studie CANTOS (randomizovaná, dvojitě slepá, placebem kontrolovaná studie) ukázala, že kanakinumab (inhibitor IL1 β) redukoval výskyt KV-příhod u pacientů po infarktu myokardu s vyšším hs-CRP (C reaktivní protein zjištěný vysoce senzitivní metodou/high sensitivity CRP), bohužel se zvýšenou frekvencí infekčních komplikací [12]. Účinnost těchto léků na metabolické faktory není zatím zcela jasný. V současné době jsou k ovlivnění oxidačního stresu, zánětu i fibrózy vyvíjeny nové terapeutické postupy, a to včetně nanoterapie.

Nejúčinnější prevencí makro- a mikrovaskulárních komplikací, které se rozvíjejí u pacientů s AH a DM, je prevence vzniku těchto chorob, tzn. zachycení jedince s normálním vysokým tlakem (tj. v prehypertenzi) a v prediabetu, resp. s MS. V této fázi jde o reverzibilní změny, které lze odvrátit nebo alespoň zpomalit proces vedoucí k AH a DM především změnou životního stylu. Pokud již má pacient AH a má potvrzenou diagnózu DM, je třeba dle současných doporučených postupů léčby AH a DM (kromě edukace ke zdravému životnímu stylu) zahájit okamžitě farmakologickou léčbu AH a DM2T, neboť tito pacienti mají a priori velmi vysoké celkové kardiiovaskulární riziko.

Možnosti léčby hypertenze a diabetu a prevence vaskulárních postižení

Hypertenze většinou předchází diagnóze DM2T a je velmi dobře prokázáno řadou studií, že inhibitory RAS zlepšují inzulinovou rezistenci a snižují riziko vzniku DM2T v průměru o 30 %. **Léčba AH** z pohledu výběru antihypertenziva a cílového krevního tlaku u diabetiků prodělala v posledních dvou dekádách velký vývoj. Kombinace inhibitorů ACE (nebo sartanů) v kombinaci s blokátory kalciových kanálů (amlodipinem nebo verapamilem) byly v řadě studií prokázány jako lepší, a to jak z pohledu metabolického, tak z pohledu kardioprotektivního. Jedna z prvních takových byla studie HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation), která před 20 lety ukázala, že ramipril podávaný v dávce 10 mg denně pacientům s vysokým KV-rizikem (kardiaci bez srdečního selhání a bez snížené ejekční frakce, hypertonici i normotonici, diabetici bez proteinurie i pacienti bez diabetu) významně snížil primární cíl léčby (výskyt infarktu myokardu, cévní mozkové příhody i KV-úmrť) ve srovnání s place-

bem. Proto byla studie předčasně ukončena po 4,5 letech. Pozitivní efekt ramiprilu přetrvával i dlouhodobě, jak ukázala studie HOPE-TOO (Trial Ongoing Outcomes). Podstudie MICRO-HOPE sledovala pacienty s DM, mezi nimiž převažoval DM2T. Ramipril snížil u kardiaků s DM primární cíl ještě více než v celé studii a také působil nefroprotektivně – snížil vývoj nefropatie o 24 % [13]. Kardioprotektivní i nefroprotektivní účinek ramiprilu byl vyšší, než by odpovídalo snížení krevního tlaku, což je vysvětleno jeho přímým působením na stěnu arterií (antiproliferativní účinek, zlepšení mikrocirkulace, fibrinolytický účinek apod).

Všechny popsané účinky byly potvrzeny i v dalších studiích s inhibitory ACE nebo sartany. Kombinace perindoprilu s indapamidem ve studii ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular disease: preterax and diamicron MR Controlled Evaluation) provedená u pacientů s DM2T významně snížila primární cíl – kombinaci makro- i mikrovaskulárních komplikací, KV- i celkovou úmrtnost [14]. Trojkombinace perindoprilu, indapamidu s amlodipinem byla ještě protektivnější než dvojkombinace. Diabetici s AH potřebují ve většině případů dvojkombinaci antihypertenziv. Doporučuje se zahájit antihypertenzní léčbu od začátku dvojkombinací antihypertenziv, nejlépe fixní kombinací pro lepší adhezenci k léčbě. Cílový krevní tlak by měl být v současné době podle našich českých doporučení z r. 2017 asi 130/80 mm Hg, podle evropských doporučení z r. 2018 < 130/80 až k tlaku 120/80 mm Hg.

Pacienti s DM a AH mají ve většině případů vysoké nebo velmi vysoké celkové KV-riziko a podle evropských doporučení pro léčbu dyslipidemií z r. 2016 je uvedeno, že každý diabetik ve věku nad 40 let má užívat statin! V případě, že se při léčbě statinem dosáhne primární cíl LDL-C (< 2,6 mmol/l u vysokého KV-rizika a < 1,8 mmol/l u velmi vysokého KV-rizika) a ještě přetrvávají vyšší triglyceridy anebo i nižší HDL-C (aterogenní dyslipidemie), je vhodné kombinovat statin s fenofibrátem k dosažení sekundárního léčebného cíle, tj. snížení non-HDL-C nebo apolipoproteinu B. Tato dvojkombinace má význam pro prevenci nefatálních KV-příhod u diabetiků s triglyceridy (TG) $\geq 2,3$ mmol/l i v prevenci mikrovaskulárních komplikací (diabetická retinopatie, nefropatie a diabetická noha), a to i bez ohledu na přítomnou aterogenní dyslipidemii (prokázaly studie FIELD a ACCORD).

Léčba DM2T prodělala v poslední dekádě neuvěřitelný vývoj. Již se nedoporučují deriváty sulfonylurey, které neovlivňují, nebo dokonce zvyšují KV-riziko. Lékem první volby je u pacientů s DM2T metformin, který se doporučuje i v prediabetu. Metformin dokáže zlepšit inzulinovou rezistenci, snižuje glykemii, nevede ke zvyšování hmotnosti, a navíc je kardioprotektivní, jak prokázala studie UKPDS. Metformin lze kombinovat i s dalšími anitidiabetiky včetně inzulinu. Inzulinovou rezistenci dokážou ovlivnit i glitazony, které nejen velmi dobře kompenzují DM, ale jejich účinek na ostatní rizikové faktory je rozdílný, a proto byl rosiglitazon, který aktivoval RAS a zvyšoval výskyt srdečního selhání, z této léčby vyřazen. K dispozici je nyní pioglitazon, který má lepší kardioprotektivní účinky.

Dnes jsou k dispozici další antidiabetika, která mají významné kardioprotektivní a nefropotektivní účinky. Jedná se především o agonisty inkretinů, z nichž liraglutid byl prokázán jako významně kardioprotektivní lék ve studii LEADER (Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results); významně snížil také KV i celkovou mortalitu [15]. Ve vyšší dávce vede k významné redukci hmotnosti, a proto je veden také jako antiobezitikum. Skupina gliflozinů (empagliflozin, dapagliflozin, kanagliflozin aj) blokuje reabsorpci glukózy v proximálním tubulu ledvin na SGLT2 receptorech, a tím vyvolávají glykosurii, snížení glykemie, ale i snížení krevního tlaku a hmotnosti a v delším horizontu i snížení KV-příhod. Studie EMPA-REG OUTCOME s empagliflozin [16] a DECLARE s dapagliflozinem tyto kardioprotektivní účinky prokázaly [17]. Empagliflozin statisticky také významně snížil riziko progresu diabetického onemocnění ledvin. V současné době probíhají i další studie s glifloziny, aby prokázaly, zda je to skupinový efekt a zda budou tyto léky vhodné i pro další pacienty kromě diabetiků. Glifloziny znamenají velký přelom v léčbě DM2T a zároveň i v redukci mikro- i makroangiopatických komplikací u pacientů s DM. Jistě vyvstává otázka, zda by tyto léky neměly být léky první volby u pacientů s DM a AH.

Závěr

Pacienti se současným výskytem AH a DM jsou ve velmi vysokém celkovém KV-riziku i v riziku rozvoje mikroangiopatických komplikací, a tím ve vysokém riziku renálního a srdečního selhávání i oslepnutí. Primární prevence těchto chorob zahrnuje především změnu životních návyků (ne kouření, pravidelný pohyb, racionální dieta, udržování BMI mezi 20–24 kg/m², kompenzace stresu, dostatek pravidelného spánku). Včasná diagnostika AH a DM (nejlépe v rámci pravidelných preventivních prohlídek u praktického lékaře) a správný výběr léků (antihypertenziv, hypolipidemik, antidiabetik a případně i antiobezitik) se správným načasováním nabízí při současném arzenálu léků možnosti účinné prevence makro- i mikroangiopatických komplikací a zlepšení kvality i délky života diabetiků.

Literatura

1. Ogurtsova K, da Rocha Fernandes JD, Husng Y et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040. *Diabetes Res Clin Pract* 2017; 128: 40–50. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.diabres.2017.03.024>>.
2. Mills KT, Bundy JD, Kelly TN et al. Global disparities of hypertension prevalence and control: a systemic analysis of population-based studies from 90 countries. *Circulation* 2016; 134(6): 441–450. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018912>>.

3. Cifková R. Hypertenze a diabetes mellitus. In: Widimský J et al. *Hypertenze*. Triton: Praha 2002: 291–301. ISBN 80-7254-249-4
4. Facchini FS, Hollenbeck CB, Jeppesen J et al. Insulin resistance and cigarette smoking. *Lancet* 1992; 339(8802): 1128–1130. Erratum in *Lancet* 1992; 339(8807): 1492.
5. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM et al. Harmonizing the Metabolic Syndrome: a Joint Interim Statement of the International Diabetes FederationTaskForce on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Associationforthe Study of Obesity. *Circulation* 2009; 120(16): 1640–1645. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192644>>.
6. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985; 28(7): 412–419.
7. Reaven GM. The metabolic syndrome or the insulin resistance syndrome? Different names, different concepts and different goals. *Endocrinol Metab Clin Ann* 2004; 33(2): 283–303. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ecl.2004.03.002>>.
8. Osler JR, Materson BJ, Epstein M. Diabetes mellitus and hypertension. *Cardiovasc Risk Factors* 1990; 1: 25–46.
9. Morrish NJ, Tevens LK, Head J et al. A prospective study on mortality among middle-aged diabetic patients (WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetics) II: Associated risk factors. *Diabetologia* 1990; 33(9): 542–548. Erratum in *Diabetologia* 1991; 34(4): 287.
10. Koulis C, Watson AM, Gray SP et al. Linking RAGE and nox in diabetic micro- and macrovascular complications. *Diabetes Metab* 2015; 41(4): 272–281. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.diabet.2015.01.006>>.
11. Nenna A, Nappi F, Avtaar Singh S et al. Pharmacologic approaches against advanced glycation end products in diabetic cardiovascular disease. *Res Cardiovasc Med* 2015; 4(2): e26949. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.5812/cardiovascmed.4\(2\)2015.26949](http://dx.doi.org/10.5812/cardiovascmed.4(2)2015.26949)>.
12. Ridker PM, Everett BM, Thuren T et al. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerosis disease. *NEJM* 2017; 377(12): 1119–1131. <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1707914>>.
13. [Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators]. Effect of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with type 2 diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Lancet* 2000; 355(9200): 253–259. Erratum in *Lancet* 2000; 356(9232): 860.
14. Patel A, MacMahon S, Chalmers J et al. [ADVANCE Collaborative Group]. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *Lancet* 2007; 370(9590): 829–840. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61303-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61303-8)>.
15. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen KB et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375(4): 311–322. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1603827>>.
16. Zinman B, Wanner C, Lachin JM et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373(22): 2117–2128. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1504720>>.
17. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP et al. [DECLARE – TIMI 58 Investigators]. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *NEJM* 2019;380(4):347–357. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1812389>>.
18. World Heart Organization. *Global atlas on cardiovascular disease prevention and control. Policies, strategies and interventions*. WHO Press 2011. ISBN 978 92 4 156437 3. Dostupné z WWW: <https://www.who.int/cardiovascular_diseases/publications/atlas_cvd/en/>.