

Editoriales

Mitos y verdades de la andropausia

J.J. CORRALES Y R.M. BURGO

Servicio de Endocrinología. Hospital Universitario de Salamanca. Salamanca. España.

La andropausia es un conjunto de síntomas y signos debidos al déficit parcial de andrógenos asociado al envejecimiento masculino. Es un trastorno funcional que debe diferenciarse del hipogonadismo franco causado por afecciones orgánicas y forma parte de un cuadro más amplio, ya que la senectud masculina también se asocia con un descenso en la producción de hormona de crecimiento (GH), factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 (IGF-1) (somatopausia), dehidroepiandrosterona (DHEA) y su sulfato (adrenopausia), y melatonina. A su vez, al déficit endocrinológico se asocian otras deficiencias funcionales que afectan a múltiples aparatos y sistemas que, en conjunto, se han denominado "climaterio masculino". Para referirse a esta condición también se han empleado otros términos, como síndrome ADAM (*androgen deficiency in the aging male*) o PADAM (*partial androgen deficiency in the aging male*), o bien "menopausia masculina". Aunque el término *andropausia* no es preciso, puesto que la producción de andrógenos no se interrumpe de forma brusca, a nuestro juicio es más adecuado que los otros, ya que refleja el envejecimiento masculino, dada su analogía con el término *menopausia*, y enfatiza el componente androgénico de éste. Por otra parte, es un término aceptado tanto popularmente como en el ámbito científico y es de uso común en la bibliografía médica, con mayor profusión que los otros.

El concepto de *andropausia* abandona el terreno de la ficción para entrar en el de la realidad clínica en el momento en que tiene una epidemiología, una fisiopatología, unas manifestaciones clínicas, un diagnóstico y un tratamiento, con independencia de que ello esté exento de cierta controversia, algo que no es infrecuente en otros temas de la endocrinología, o de que en este momento se puedan establecer recomendaciones concretas sobre algunos puntos en el tratamiento de este síndrome.

Correspondencia: Prof. Dr. J.J. Corrales.
Servicio de Endocrinología. Hospital Universitario de Salamanca.
P.º de San Vicente, s/n. 37007 Salamanca. España.

Manuscrito recibido el 03-02-2003; aceptado para su publicación el 19-05-2003.

Hoy día, se ha demostrado claramente en estudios longitudinales realizados en una población general sana^{1,2} que, con el envejecimiento, los valores séricos de testosterona total descienden un $-1,6\%/año^2$ o $-0,110\text{ nmol/l/año}$ ($0,032\text{ ng/ml/año}$)¹; los de testosterona libre un $-2,8\%/año^2$, y los de DHEA, un $-5,2\%/año^2$, mientras que las concentraciones de SHBG aumentan un $1,3\%/año^2$. El descenso de la secreción androgénica testicular comienza a partir de los 40 años, mucho antes que la edad tradicionalmente utilizada para definir a una población como anciana, es decir los 65 años.

El envejecimiento ejerce un efecto longitudinal sobre las concentraciones de testosterona, y se han encontrado correlaciones significativas de carácter inverso entre la edad y las concentraciones de testosterona total y libre¹, de manera que la prevalencia de la andropausia es una función dependiente de la edad. La tasa de varones afectados depende del método de análisis, así como del umbral empleado para definir valores por debajo de lo normal de testosterona. Desde un punto de vista metodológico, la concentración sérica de testosterona puede cuantificarse midiendo la testosterona total (suma de testosterona libre unida a albúmina y SHBG), testosterona libre (no ligada a proteínas), testosterona biodisponible (no ligada a la SHBG) o índice de testosterona libre (fracción de testosterona total/SHBG). Utilizando el criterio de testosterona total inferior a $3,25\text{ ng/ml}$ o el índice de testosterona libre inferior a $0,153$ (ambos correspondientes a la media menos 2 desviaciones estándar, obtenida en una población de 21-45 años de edad), la tasa de varones con edades de 50-59, 60-69, 70-79 y más de 80 años que presentaban concentraciones de testosterona total inferiores a $3,2\text{ ng/ml}$ era, respectivamente, de un 12, un 19, un 28 y un 49%. Las tasas correspondientes de varones con índices de testosterona libre inferiores al umbral señalado eran del 9, el 34, el 68 y el 91%¹. Así, el porcentaje de población con andropausia bioquímica es netamente superior cuando se considera el criterio de testosterona libre. Estas tasas de prevalencia son consistentes con las observadas en otros grupos de población analizados en Europa occidental, utilizando como umbral valores de testosterona total

inferiores a 3,2 ng/ml³. En comparación, sólo un 1% de varones de 20-40 años de edad presentaba valores bajos de testosterona³. De estos datos epidemiológicos se deduce, por un lado, que el descenso fisiológico de las concentraciones de andrógenos con el envejecimiento masculino es un fenómeno gradual que no tiene un carácter universal, lo que lo diferencia del envejecimiento femenino, y por otro, desde una perspectiva práctica, que la posible valoración de terapia sustitutiva androgénica no sería aplicable a toda la población.

El mecanismo del descenso en la concentración sérica de testosterona es complejo. Por una parte, se ha encontrado un descenso en el número y en la función de las células de Leydig⁴, y por otra, aunque se preservaba la respuesta de las células gonadotropas al estímulo agudo con hormona liberadora de gonadotropina (GnRH), se han demostrado diversas anomalías en el eje hipotálamo-hipofisario. Entre ellas, una reducción de los pulsos secretorios de gran amplitud de la hormona luteinizante (LH), debida a una disminución de la secreción endógena de GnRH, así como anomalías en la regularidad de la liberación temporal (entropía) de la LH⁵. El descenso en la concentración sérica de testosterona propio del envejecimiento puede estar magnificado por factores psicosociales y otros relacionados con el estilo de vida⁶. Adicionalmente, se han observado valores de testosterona en ancianos con enfermedades crónicas comunes un 10-15% más bajos que en otro grupo del mismo estudio compuesto por una población sana⁷.

Demostrado de forma clara un descenso de las concentraciones de testosterona en el envejecimiento masculino, la cuestión inmediata es conocer si el déficit relativo de andrógenos tiene alguna repercusión en la salud y en la expectativa de vida, ya que tal cuestión es clave y antecede al planteamiento de procedimientos diagnósticos y terapéuticos. Hay 2 métodos para poder resolverla: por un lado, establecer relaciones entre las manifestaciones más comúnmente observadas en el envejecimiento masculino con los valores séricos de testosterona, y por otro, analizar el efecto de su corrección sobre dichas manifestaciones.

En algunos estudios, pero no en todos, se han observado correlaciones de las concentraciones de testosterona con la densidad mineral ósea, la masa grasa visceral, la masa y la fuerza muscular, la actividad sexual, el descenso en la función cognitiva y puntuaciones en escalas de depresión⁸. Por otra parte, se ha observado que las concentraciones de testosterona total y libre están correlacionadas negativamente con el grado de enfermedad coronaria⁹. En el estudio Telecom los valores del índice de masa corporal, el cociente cintura/cadera, la presión arterial sistólica, la glucemia y la insulina basales y posprandiales, las concentraciones de triglicéridos, colesterol total, colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) y apolipoproteína

(Apo) B eran más altos, y los de colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad (cHDL) y Apo A-1, más bajos, en varones con concentraciones disminuidas de testosterona total que en aquellos con concentraciones normales¹⁰. La información disponible sobre la relación de la testosterona con factores de riesgo no clásicos, como la proteína C reactiva, el inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-1) y la homocisteína es prácticamente inexistente. No obstante, es preciso señalar que las manifestaciones del envejecimiento son plurifactoriales, por lo que encontrar un grado alto de correlación estadística entre las concentraciones de testosterona y ciertas manifestaciones es altamente improbable. De hecho, el grado de correlación hallado suele ser bajo⁸. Por ello, un método de mayor valor para conocer el verdadero efecto de la testosterona sobre las manifestaciones del envejecimiento masculino es evaluar los resultados de la terapia sustitutiva, lo que se considerará posteriormente.

En nuestra experiencia, los síntomas más comunes observados en pacientes de 51 a 86 años de edad con una concentración de testosterona total igual o inferior a 3,4 ng/ml, que corresponde a la media menos 2 desviaciones estándar, obtenida en una población de varones jóvenes con fertilidad demostrada, previamente estudiada por nuestro grupo¹¹ y que representa nuestro umbral para el diagnóstico bioquímico, son: disminución de la fuerza y del volumen del eyaculado, disminución de la libido y de la actividad sexual, disfunción eréctil, disminución de la fuerza o cansancio y disminución de la memoria próxima; todos ellos afectan como mínimo a un 63% de esta población. Otros síntomas observados con menor frecuencia son: disminución del vello corporal, sudoración injustificada, cambios bruscos del humor o irritabilidad¹². Entre los signos de déficit parcial androgénico en el anciano se encuentran: disminución de la masa muscular, aumento de la adiposidad visceral, ginecomastia y disminución de la densidad mineral ósea¹³.

Resulta evidente que los cambios en la distribución de la masa magra y la masa grasa observados en el envejecimiento masculino son precisamente los asociados con la resistencia a la insulina. Hay un creciente interés por conocer las relaciones entre el déficit androgénico relativo propio de la andropausia con el metabolismo de los hidratos de carbono. En este sentido, cabe mencionar algunos trabajos, además de los resultados antes citados del estudio Telecom¹⁰, entre los que se encuentran la observación de correlaciones inversas entre las concentraciones séricas de testosterona total y las de insulina en personas no diabéticas¹⁴ o la reciente observación en un estudio basado en la población de que los varones ancianos con diversas categorías de intolerancia a los hidratos de carbono y con diabetes mellitus tipo 2 tenían concentraciones de testosterona total significativamente más bajas que aquellos con tolerancia normal a la glucosa¹⁵. Los estudios

realizados hasta la fecha han sido de diseño cruzado, por lo que no permiten inferir una relación de causalidad, pero se ha sugerido la posibilidad de que el déficit relativo de andrógenos podría desempeñar algún papel en el desarrollo de la resistencia a la insulina y de la diabetes tipo 2¹⁶. Nuestro grupo investiga, en estos momentos y de manera prospectiva, la andropausia en este modelo de envejecimiento prematuro que representa la diabetes mellitus tipo 2.

Existen dificultades de diversos tipos para definir unos criterios claros para el diagnóstico del déficit parcial androgénico propio del envejecimiento. Entre ellas destacan principalmente 3: disponer de un cuestionario específico con el que se puedan seleccionar, de entre las múltiples manifestaciones del envejecimiento, las correspondientes al déficit androgénico, lo que permitiría un cribado inicial de la población, como paso previo para continuar el proceso diagnóstico mediante determinaciones hormonales; de un instrumento bioquímico de uso generalmente aceptado, de carácter reproducible y de fácil realización, y por último, de un umbral bioquímico concreto que permita el diagnóstico y que guarde una razonable concordancia con las manifestaciones clínicas. En cuanto al primer punto, en la actualidad está validado el cuestionario ADAM de la Universidad de Saint Louis, que recoge un total de 10 cuestiones¹⁷. No obstante, estimamos que al menos 4 de ellas son poco específicas en relación con el déficit de andrógenos; por ejemplo, se incluyen preguntas como: "¿se queda dormido después de comer?" o "¿ha notado deterioro reciente de su capacidad para practicar deportes?". Aunque la sensibilidad (88%) y la especificidad (60%) del cuestionario son notables, éste no deja de ser susceptible de mejora, simplemente sustituyendo las preguntas inespecíficas por otras más relacionadas con el déficit androgénico.

En lo relativo al tipo de test bioquímico, las determinaciones de testosterona total tienen la ventaja de que la mayor parte de la información actual sobre el impacto clínico del déficit androgénico en el anciano se ha obtenido mediante su empleo. En cambio, tienen el inconveniente de que sus concentraciones sanguíneas pueden estar artefactualmente elevadas en el anciano por el incremento propio del envejecimiento de los valores séricos de SHBG. Las concentraciones de testosterona libre medidas por técnicas convencionales tienen limitaciones. Por ello, se ha sugerido que la mejor prueba para el diagnóstico es la determinación de testosterona biodisponible¹³. No obstante, otras autoridades sugieren el empleo de la testosterona total como el test más apropiado para determinar si un varón anciano es hipogonádico o no¹⁸. En este momento se carece de información que indique que las mediciones de testosterona biodisponible guarden mayor relación con las manifestaciones de hipogonadismo en el anciano que las de testosterona total.

En lo relativo al umbral, para definir un déficit androgénico parcial hay que excluir obviamente un déficit androgénico grave con el que se pueda definir un hipogonadismo obvio. En este sentido, valores de testosterona total inferiores a 2 ng/ml definen claramente un hipogonadismo independientemente del factor edad¹⁸. Por tanto, probablemente sea razonable fijar un rango comprendido entre dicho valor de 2 ng/ml y concentraciones por debajo del rango inferior de la normalidad en personas jóvenes. Nosotros, en la actualidad, por las razones expuestas anteriormente, estamos utilizando un umbral de testosterona total inferior a 3,4 ng/ml, muy similar al usado por otros autores de 3,2 o 3,25 ng/ml^{1,6,8}. En el documento de consenso sobre la andropausia de la Sociedad Americana de Endocrinología se recomiendan valores comprendidos entre 2 y 4 ng/ml de testosterona total¹⁹. Aunque, en nuestra experiencia y en la de otros¹, las tasas de reproducibilidad de una sola determinación de testosterona a primera hora de la mañana son muy elevadas, conviene repetir la determinación si los valores son marginales.

En la actualidad, no puede indicarse indiscriminadamente el tratamiento androgénico sustitutivo en el anciano, ya que no todas las personas tienen un déficit de testosterona. Incluso la presencia de síntomas sugestivos de déficit androgénico tampoco justifica el tratamiento, dado que los síntomas también aparecen en ancianos con concentraciones normales de testosterona biodisponible¹⁷. Sobre la base de la información actual podría valorarse su utilización en pacientes sintomáticos con concentraciones de testosterona por debajo de lo normal, en ausencia de contraindicaciones como el cáncer de próstata, la hiperplasia benigna obstructiva sintomática no tratada, el carcinoma de mama, la apnea del sueño o la eritrocitosis, después de una cuidadosa valoración y comprensión por parte del paciente de los beneficios y riesgos potenciales.

En diversos estudios controlados de tratamiento sustitutivo androgénico en el anciano se han encontrado beneficios como una mejoría de libido²⁰, un aumento de la fuerza muscular²¹, una reducción de la masa grasa corporal^{22,23}, un aumento de la masa magra^{22,23}, un aumento de la densidad mineral ósea²³, especialmente en ancianos con concentraciones claramente descendidas de testosterona²⁴, una disminución del colesterol y del cLDL²⁵, así como una mejoría de la calidad de vida en algunos estudios²⁶ (aunque no en otros²²), del pronóstico de rehabilitación²⁷ y de la función física²². Sin embargo, se carece de estudios publicados donde el tratamiento se haya seguido durante más de 3 años, así como de información sobre aspectos importantes como los efectos sobre las tasas de episodios cardiovasculares, las tasas de fracturas y los riesgos de mortalidad.

Los riesgos del tratamiento son la exacerbación de enfermedad prostática preexistente, particularmente del cáncer oculto, la poliglobulia, el síndrome de apnea del sueño y la ginecomastia. A pesar de que se ca-

rece de estudios sobre el tratamiento sustitutivo a largo plazo en esta población, los estudios llevados a cabo a corto plazo sugieren que los beneficios superan claramente a los riesgos. Incluso el mito del efecto desfavorable de los andrógenos sobre la enfermedad cardiovascular se desvanece, ya que se ha demostrado que el tratamiento sustitutivo tiene efectos favorables sobre el umbral del dolor anginoso en varones con insuficiencia coronaria crónica²⁶.

En este momento no se conoce qué tratamiento sustitutivo es el óptimo para el anciano. Se carece de estudios comparativos en esta población de formulaciones de ésteres intramusculares respecto al tratamiento con parches de testosterona, y tampoco se puede señalar cuál es la dosis óptima. Por analogía, con lo que sucede en otros déficit hormonales en el anciano, como el de la GH, probablemente las dosis de testosterona deberían ser inferiores a las empleadas en el tratamiento del hipogonadismo del adulto joven. Esto es así si se considera que el déficit androgénico en la andropausia es sólo relativo y que en el anciano hay una reducción en el aclaramiento metabólico de la testosterona. A pesar de este planteamiento teórico, las dosis empleadas en los diversos estudios en que se han observado beneficios han sido de 100 mg por semana^{21,27} o 200 mg cada 2 semanas²⁰ de enantato o cipionato de testosterona, 5 mg/día de testosterona bajo la forma de parches transdérmicos extraescrotales^{23,26} o 6 mg/día bajo la forma de parches escrotales^{22,24}. En nuestra experiencia, con dosis de 150 mg de enantato de testosterona cada 2 semanas, los valores de testosterona total alcanzados a la mitad del intervalo entre inyecciones superan con frecuencia los valores recomendables, que se encuentran en la parte media del rango de la normalidad¹⁹. En el mercado internacional existen otras formulaciones androgénicas, como geles de testosterona y de dihidrotestosterona. Este último se ensayó en un estudio reciente llevado a cabo en pacientes de 50-70 años con síntomas de andropausia, en el que se observó que la administración del gel de dihidrotestosterona al 2,5% a la dosis de 125-250 mg al día durante 6 meses mejoraba la función sexual, aparentemente sin efectos secundarios²⁹. Esta última formulación no está comercializada en España y la información disponible en la actualidad relativa a su empleo en la andropausia es sólo preliminar.

En resumen, aunque recientemente se han producido avances indudables en la epidemiología, se dispone de cuestionarios validados para el cribado diagnóstico preliminar y los estudios a corto plazo indican que los beneficios de la terapia sustitutiva parecen claramente superiores a los riesgos, quedan por dilucidar importantes cuestiones. Entre ellas el umbral bioquímico diagnóstico, la modalidad y la dosis de tratamiento más favorables, la seguridad del tratamiento a largo plazo, y los efectos del tratamiento sobre variables como las tasas de episodios cardiovas-

culares o riesgos vitales. Para responder a estas cuestiones serán necesarios estudios bien diseñados, a largo plazo, multicéntricos, en que se involucre a miles de pacientes, con el objeto de dotarlos de suficiente capacidad estadística. Mientras no se disponga de esta información, tal como sugieren otros investigadores²⁸, probablemente el tratamiento sustitutivo androgénico en el anciano con andropausia deba limitarse a ensayos clínicos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Harman SM, Metter EJ, Tobin JD, Pearson J, Blackman MR. Longitudinal effects of aging on serum total and free testosterone levels in healthy men. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:724-31.
2. Feldman HA, Longcope C, Derby CA, Johannes CB, Araujo AB, Coviello AD, et al. Age trends in the level of serum testosterone and other hormones in middle-aged men: longitudinal results from the Massachusetts Male Aging Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:589-98.
3. Kaufman JM, Vermeulen A. Declining gonadal function in elderly men. *Bailliere's Clin Endocrinol Metab* 1997;11:289-309.
4. Vermeulen A. Andropause. *Maturitas* 2000;34:5-15.
5. Veldhuis JD. Recent insights into neuroendocrine mechanisms of aging of the human male hypothalamic-pituitary-gonadal axis. *J Androl* 1999;20:1-17.
6. Zmuda JM, Cauley JA, Kriska A, Glynn NW, Gutai JP, Kuller LW. Longitudinal relation between endogenous testosterone and cardiovascular disease risk factors in middle-aged men. *Amer J Epidemiol* 1997;146:609-17.
7. Gray A, Feldman HA, McKinlay JB, Longcope C. Age, disease, and changing sex hormone levels in middle-aged men: results of the Massachusetts Male Aging Study. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;73:1016-25.
8. Vermeulen A. Androgen replacement therapy in the aging male. A critical evaluation. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:2380-90.
9. Phillips GB, Pinkemell BH, Jing TY. The association of hypotestosteronemia with coronary artery disease in men. *Arterioscl Thromb* 1994;14:701-6.
10. Simon D, Charles MA, Nahoul K, Orssaud G, Kremiski J, Hully V, et al. Association between plasma total testosterone and cardiovascular risk factors in healthy adult men: the Telecom Study. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:682-5.
11. Corrales JJ, Burgo RM, Miralles JM, Villar E. Abnormalities in sperm acid glycosidases from infertile men with idiopathic oligoasthenoteratozoospermia. *Fertil Steril* 2000;73:470-8.
12. Corrales JJ. Envejecimiento del sistema endocrino: andropausia. Conferencia en las III Jornadas de la Sociedad Castellano-Manchega de Geriátrica y Gerontología, 18 de Octubre de 2002, Talavera de la Reina, Toledo.
13. Matsumoto AM. Andropause: clinical implications of the decline in serum testosterone levels with aging in men. *J Gerontol* 2002;57A:M76-99.
14. Haffner SM, Valdez RA, Mykkanen L, Stern MP, Katz MS. Decreased testosterone and dehydroepiandrosterone sulphate concentrations are associated with increased insulin and glucose concentrations in nondiabetic men. *Metabolism* 1994;43:599-603.
15. Goodman-Gruen D, Barrett-Connor E. Sex differences in the association of endogenous sex hormone levels and glucose tolerance status in older men and women. *Diabetes Care* 2000;23:912-8.

16. Tan RS, Pu SJ. Impact of obesity on hypogonadism in the andropause. *Int J Androl* 2002;25:195-201.
17. Morley JE, Charlton E, Patrick P, Kaiser FE, Cadeau P, McCready D, et al. Validation of a screening questionnaire for androgen deficiency in aging males. *Metabolism* 2000;49:1239-42.
18. Bhasin S, Bagatell CJ, Bremner WJ, Plymate SR, Tenover JL, Korenmann SG, et al. Issues in testosterone replacement therapy in older men. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:3435-48.
19. The Second Annual Andropause Consensus Meeting. Bethesda: the Endocrine Society, 2001.
20. Hajjar RR, Kaiser FE, Morley JE. Outcomes of long-term testosterone replacement in older hypogonadal males: a retrospective analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:3793-6.
21. Urban RJ, Bodenbun YH, Gilkison C, Foxworth J, Coggan AR, Wolfe RR, et al. Testosterone administration to elderly men increases skeletal muscle strength and protein synthesis. *Amer J Physiol (Endocrinol Metab)* 1995;32:E820-6.
22. Snyder PJ, Peachey H, Hannoush P, Berlin JA, Loh L, Lenrow DA, et al. Effect of testosterone treatment on body composition and muscle strength in men over 65 years of age. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:2647-53.
23. Kenny AM, Prestwood KM, Gruman CA, Marcello KM, Raisz LG. Effects of transdermal testosterone on bone and muscle in older men with low bioavailable testosterone levels. *J Gerontol A Biol Med Sci* 2001;56:M266-72.
24. Snyder PJ, Peachey H, Hannoush P, Berlin JA, Loh L, Holmes JH, et al. Effect of testosterone treatment on bone mineral density in men over 65 years of age. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:1966-72.
25. Zgliczynski S, Ossowski M, Slowinska-Srzednicka J, Brzezinska A, Zgliczynski W, Soszynki P, et al. Effect of testosterone replacement therapy on lipids and lipoproteins in hypogonadal and elderly men. *Atherosclerosis* 1996;121:35-43.
26. English KM, Steeds RP, Jones TH, Diver MJ, Channer KS. Low-dose transdermal testosterone therapy improves angina threshold in men with chronic stable angina. A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Circulation* 2000;102:1906-11.
27. Bakhshi V, Elliott M, Gentili A, Godschalk M, Mulligan T. Testosterone improves rehabilitation outcomes in ill older men. *J Am Geriatr Soc* 2000;48:550-3.
28. Haren MT, Morley JE, Chapman IM, O'Loughlin PD, Wittert GA. Defining "relative" androgen deficiency in aging men: how should testosterone be measured and what are the relationships between androgen levels and physical, sexual and emotional health? *Climacteric* 2002;5:15-25.
29. Kunelius P, Lukkarinen O, Hannuksela ML, Itkonen O, Tapanainen JS. The effects of transdermal dihydrotestosterone in the aging male: a prospective, randomized, double blind study. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:1467-72.