

Pubertad y menarquia precoces después de la pubarquia precoz: relación con el crecimiento prenatal

Lourdes Ibáñez, MD, PhD^a, Rafael Jiménez, MD, PhD^a y Francis de Zegher, MD, PhD^b

OBJETIVO: Las niñas con pubarquia precoz (PP) (con vello pubiano antes de los 8 años) por una adrenarquia precoz o amplificada (concentración elevada de sulfato de dehidroepiandrosterona [DHEAS]) tienden a ser hiperinsulinémicas, en particular si nacieron con bajo peso (BPN). El objetivo de este estudio fue analizar la interrelación del crecimiento prenatal, la PP, la cronología de la pubertad-menarquia y la talla adulta.

MÉTODOS: Se estudió longitudinalmente a 187 niñas con PP: *a)* al nacer; *b)* en la prepubertad; *c)* al comienzo de la pubertad; *d)* en la menarquia, y *e)* al alcanzar la talla adulta. Esta cohorte con PP se dividió en subgrupos: PN más elevado (por encima de 0 desviaciones estándares [DE]), PN intermedio (0 a -2 DE) y PN más bajo (inferior a -2 DE).

RESULTADOS: En los distintos subgrupos de PN, la edad cronológica, la edad ósea y el índice de masa corporal eran similares en el momento del diagnóstico de la PP; los valores circulantes de globulina de unión con la hormona sexual y la talla eran menores en las niñas con PP y PN más bajo, y dichos valores permanecieron así durante todo el desarrollo puberal. El comienzo de la pubertad ocurrió antes en las niñas con PP y PN más bajo, e igual sucedió con la menarquia. La talla adulta difirió por término medio en 6,5 cm (aproximadamente 1 DE) entre los subgrupos con PN más elevado y más bajo; esta diferencia se alcanzó esencialmente antes de la pubertad, e incluso antes de la PP. La menarquia antes de los 12 años fue 2 veces más prevalente en las niñas con PP que en las de control. En las niñas con PP, la edad de la menarquia se adelantó ($p < 0,001$) en 8-10 meses en el subgrupo con PN más bajo, en comparación con el de PN más elevado. La menarquia antes de los 12 años fue 3 veces más prevalente en las niñas

con BPN-PP que en las de control (aproximadamente el 75 frente al 25%).

CONCLUSIÓN: La relación entre la restricción del crecimiento prenatal y la menarquia precoz se amplía aquí a las niñas con PP. En particular, las niñas con BPN-PP pueden convertirse en el objetivo de intervenciones dirigidas a normalizar el comienzo y la progresión puberales.

INTRODUCCIÓN

Las niñas con pubarquia precoz (PP) (con vello pubiano antes de los 8 años) por una adrenarquia precoz o amplificada (valores elevados de sulfato de dehidroepiandrosterona¹ [DHEAS]) tienden a ser hiperinsulinémicas, en particular si nacieron con bajo peso (BPN). Esta hiperinsulinemia se refleja, por ejemplo, en unos valores bajos de la proteína de unión 1 con el factor de crecimiento semejante a la insulina (IGFBP-1) y de la globulina de unión con la hormona sexual (SHBG), y también se refleja en un exceso de grasa central¹⁻³.

En la mayoría de las niñas con BPN se produce un vigoroso crecimiento de recuperación en la época de lactante, y hacia el año de edad presentan resistencia a la insulina⁴; hacia los 2 años se han normalizado la talla y el peso⁵, y hacia los 3 años comienzan a presentar una composición corporal adiposa⁶. Hacia los 8 años, las niñas con un PN en el tercilio inferior y un peso real en el tercilio superior desarrollan una adrenarquia amplificada⁷, que puede acompañarse de PP (según el genotipo básico) e ir seguida de un hiperandrogenismo hiperinsulinémico, denominado síndrome de ovario poliquístico^{1,8-11}.

El seguimiento longitudinal de las niñas con PP ha mostrado que, por término medio, presentan una pubertad de comienzo y progresión precoces-normales, y una talla adulta dentro de los límites esperados¹². Sin embargo, no están definidas las relaciones entre el crecimiento prenatal, la PP, la cronología de la pubertad-menarquia y la talla adulta.

MÉTODOS

Población de estudio

Se estudiaron los datos longitudinales de 187 niñas catalanas (norte de España) con PP, controladas en Barcelona hasta que alcanzaron la talla adulta. En todas las niñas se recogieron datos en cinco estudios consecutivos: *a)* al nacer (historia clínica); *b)* en la

^aHospital Sant Joan de Déu. Universitat de Barcelona. Barcelona. España. ^bDepartment of Paediatrics. University of Leuven. Bélgica.

Correspondencia: Dra. Lourdes Ibáñez. Endocrinology Unit. Hospital Sant Joan de Déu. Universitat de Barcelona. Passeig de Sant Joan de Déu, 2, 08950 Esplugues. Barcelona. España.

Correo electrónico: libanez@hsjdbcn.org.

El presente trabajo fue subvencionado por una beca (PI/021013) del Fondo de Investigaciones Sanitarias, Instituto de Salud Carlos III de Madrid. El Dr. De Zegher es Clinical Investigator de la Fund for Scientific Research (Flandes, Bélgica).

TABLA 1. Características secuenciales, desde el nacimiento hasta la talla adulta, en la población total estudiada de niñas con pubarquia precoz, divididas en subgrupos según el peso al nacer para la edad gestacional

	Total n = 187	PN > 0 DE n = 43	PN desde 0 a -2 DE n = 94	PN < -2 DE n = 50
Al nacer				
Peso (kg)	2,8 (0,04)	3,5 (0,4)	2,8 (0,4)	2,2 ^c (0,05)
Peso para la edad de gestación (DE)	-1,1 (0,1)	0,5 (0,1)	-1,1 (0,1)	-2,6 ^c (0,1)
Diagnóstico de la pubarquia precoz				
Edad (años)	6,9 (0,1)	7,0 (0,1)	6,9 (0,1)	6,9 (0,1)
Edad ósea (años)	8,0 (0,1)	8,0 (0,1)	8,1 (0,1)	8,1 (0,1)
Talla (cm)	126,2 (0,6)	128,8 (1,1)	126,2 (0,8)	123,9 ^b (1,1)
Índice de masa corporal (DE)	0,7 (0,1)	0,8 (0,2)	0,8 (0,2)	0,5 (0,2)
Globulina de unión con la hormona sexual (nmol/l)	66 (2)	74 (5)	65 (3)	59 ^b (3)
Comienzo de la pubertad (M2)				
Edad (años)	9,6 (0,1)	9,9 (0,1)	9,5 (0,1)	9,4 ^b (0,1)
Edad ósea (años)	10,9 (0,04)	11,0 (0,1)	10,9 (0,1)	10,8 ^a (0,1)
Talla (cm)	139,8 (0,5)	143,2 (0,8)	139,7 (0,6)	137,0 ^c (0,8)
Índice de masa corporal (DE)	0,7 (0,1)	0,7 (0,2)	0,7 (0,1)	0,6 (0,2)
Globulina de unión con la hormona sexual (nmol/l)	45 (1)	53 (3)	45 (2)	40 ^c (2)
Menarquia				
Edad (años)	11,9 (0,1)	12,3 (0,1)	11,9 (0,1)	11,5 ^c (0,1)
Talla (cm)	155,7 (0,4)	159,0 (0,7)	155,6 (0,6)	153,1 ^c (0,8)
Índice de masa corporal (DE)	0,5 (0,1)	0,3 (0,2)	0,6 (0,1)	0,4 (0,2)
Globulina de unión con la hormona sexual (nmol/l)	40 (1)	49 (4)	38 (2)	37 ^b (2)
Talla adulta				
Aumento con respecto a la talla puberal (cm)	20,9 (0,3)	21,1 (0,8)	20,9 (0,4)	20,9 (0,6)
Talla adulta	160,7 (0,4)	164,3 (0,7)	160,6 (0,6)	157,8 ^c (0,8)
Talla media de los padres	158,5 (0,3)	159,4 (0,6)	158,8 (0,5)	157,1 ^b (0,6)
Talla adulta menos talla media de los padres	2,2 (0,3)	4,9 (0,5)	1,7 (0,4)	0,7 ^c (0,6)

PN: peso al nacer; DE: desviación estándar.

Los valores dados son la cifra media (error estándar); ^ap ≤ 0,05; ^bp ≤ 0,01; ^cp ≤ 0,001 frente al PN > 0 DE, con resultados intermedios para el grupo con PN intermedios. Los valores medios de referencia para la globulina de unión con la hormona sexual (SHBG) son: 93 nmol/l en la pubertad y 65 nmol/l en la pubarquia precoz y tardía¹.

puberteria (durante los 6 meses siguientes al diagnóstico de PP); *c*) al comienzo de la pubertad (estadio de Tanner 2 del desarrollo mamario, M2¹³); *d*) en la menarquia (durante los 6 meses siguientes al primer período menstrual), y *e*) al alcanzar la talla adulta.

La población estudiada estuvo compuesta sólo por niñas en quienes la PP se atribuyó a una adrenarquia amplificada, como lo sugerían los elevados valores séricos de androstenodiona o DHEAS¹; se estimó que el plazo medio entre la aparición del vello pubiano y el estudio diagnóstico fue de 6-12 meses. Ninguna de las niñas presentaba signos de hiperplasia suprarrenal de comienzo tardío^{14,15}, disfunción tiroidea o diabetes mellitus, ni recibía medicamentos que influyeran sobre la función suprarrenal o gonadal, o sobre el metabolismo de los hidratos de carbono o los lípidos.

Auxología

La talla se midió con un tallímetro de Harpenden y se transformó en puntuaciones de desviación estándar [DE] según las referencias de Tanner¹⁶, apropiadas para las niñas catalanas durante el período de seguimiento¹⁷. Se consideró que las niñas habían alcanzado la talla adulta cuando la velocidad del crecimiento posmenárquico había disminuido a < 0,5/año o cuando la edad ósea era ≥ 15 años. La talla esperada se definió como la talla media de ambos progenitores, ajustada al sexo femenino. El índice de masa corporal (IMC) se calculó como el cociente entre el peso (en kg) y el cuadrado de la talla (en m) y se transformó en puntuaciones de DE³; la edad ósea fue valorada por un único observador, según el método de Greulich y Pyle¹⁸.

Los datos del peso al nacer se transformaron en puntuaciones DE para la edad gestacional, como se ha descrito¹. Para valorar el efecto del PN sobre la menarquia y las variables auxológicas y bioquímicas, la cohorte con PP se dividió en subgrupos de PN más elevado (> 0 DE), PN intermedio (0 a -2 DE) y PN más bajo (< -2 DE); en el parte a término, estos valores de DE corresponden aproximadamente a unos pesos al nacer de > 3,4, 3,4-2,5 y < 2,5 kg¹.

Valoración y análisis hormonales, estadísticas y ética

En todas las niñas se midieron los valores séricos de SHBG por inmunoquimioluminiscencia (IMMULITE 2000, Diagnos-

tic Products, Los Angeles, CA); la 17-hidroxiprogesterona (17-OHP) se midió con un RIA comercial, según se ha descrito³. Las muestras se mantuvieron a -20 °C hasta su análisis.

El estudio fue aprobado por la Institutional Review Board del hospital de Barcelona. Para las comparaciones se utilizaron pruebas de la t bilaterales (por parejas o sin aparejar, según lo apropiado); sólo se realizó una comparación para cada variable; el nivel de significación se estableció en un valor de p < 0,05. En otros contextos se han publicado^{1,3,8} resultados seleccionados parciales de esta población estudiada.

RESULTADOS

En la tabla 1 se resumen las características secuenciales de las niñas con PP, en subgrupos según su PN para la edad gestacional. Al nacer, el PN medio de las niñas con PP se centró en torno a -1 DE, según se esperaba¹. En el momento del diagnóstico de la PP, eran similares la edad ósea y el IMC en los distintos subgrupos de PN; los valores circulantes de SHBG y la talla eran menores en las niñas con PP y un PN más bajo, y estos parámetros permanecieron así durante todo el desarrollo puberal. El comienzo de la pubertad (M2) y de la menarquia ocurrieron antes en las niñas con PP y un PN más bajo. La talla adulta difirió por término medio en 6,5 cm (aproximadamente 1 DE) entre los subgrupos con PN más elevado y más bajo; esta diferencia se alcanzó esencialmente antes de la pubertad, e incluso antes de la PP; el aumento de talla en la pubertad fue notablemente similar en todos los subgrupos de PN.

En la figura 1 se muestra la distribución de edades en la menarquia en las niñas con PP. Al comparar con la distribución general de la edad en la menarquia en Barcelona¹⁹, se observa que la prevalencia de la menarquia antes de los 12 o 13 años es notablemente más elevada en las niñas con PP. A los 11 años, cerca del 90% de las niñas, tanto con PP como en la población general, son todavía premenárquicas. Sin embargo, antes de los 12 años

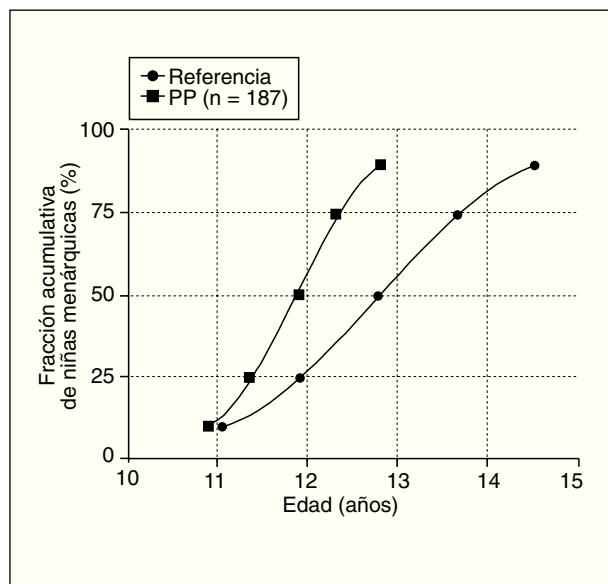


Fig. 1. Distribución de edades en la menarquia en las niñas con PP y en una población general de la misma región. A los 11 años de edad, la fracción de niñas premenárquicas es aproximadamente del 90%, tanto en la PP como en la población general. Sin embargo, a los 12,8 años la fracción de niñas premenárquicas es 5 veces mayor en la población general que en las niñas con PP. PP: pubarquia precoz.

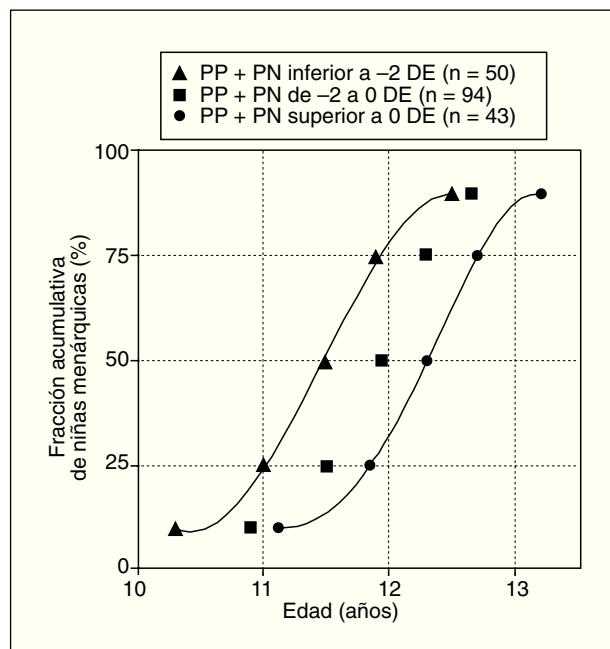


Fig. 2. Distribuciones de la edad en la menarquia en los subgrupos de PN de las niñas con PP. La edad en la menarquia se adelantó ($p < 0,001$) en las niñas con PN más bajo, en comparación con las niñas con PN más elevado; las niñas con PN intermedio presentaron un patrón también intermedio. PN: peso al nacer; PP: pubarquia precoz.

la prevalencia de la menarquia es doble en las niñas con PP, en comparación con la población general. A los 12,8 años, la fracción de las niñas premenárquicas es 5 veces mayor en la población general que en las niñas con PP.

En la figura 2 se exponen las distribuciones de la edad en la menarquia en los subgrupos de PN de las niñas con PP. La edad en la menarquia se adelantó ($p < 0,001$) en 8-10 meses en las niñas con PN más bajo, en comparación con las de PN más elevado, mientras que las niñas con PN intermedio mostraron un patrón también intermedio. La menarquia antes de los 12 años fue 3 veces más prevalente en las niñas con BPN-PP que en la población general (aproximadamente el 75 frente al 25%).

DISCUSIÓN

Cuando la aparición de la pubertad (M2) ocurre dentro de los límites de edad normales, si el comienzo es más precoz tiende a compensarse por un curso puberal más prolongado: el lapso entre M2 y la menarquia es por término medio de 3,2 años cuando M2 ocurre a los 8 años, mientras que dicho lapso es por término medio de 0,7 años cuando M2 se produce a los 13 años^{20,21}. Esta compensación explica que la edad de la menarquia varíe menos que la edad del comienzo puberal^{20,21}. Por motivos desconocidos, la compensación es menos operativa en las niñas con BPN; su comienzo puberal se adelanta aproximadamente 6 meses, y la menarquia se adelanta también unos 6 meses, o incluso más^{22,23}. En las niñas que comienzan la pubertad a los 8 años, la menarquia ocurre 1 año antes en las BPN que en las no BPN, y esta rápida progresión puberal puede contribuir a que se acorte la talla adulta²⁴. Sin embargo, la causa

principal de la estatura adulta relativamente baja de las niñas con BPN-PP parece ser su restricción del crecimiento prenatal, dado que la mayor parte de la pérdida de talla ocurre antes de la pubertad, e incluso antes de la PP.

En estudios poblacionales, la menarquia precoz se ha asociado con un exceso de grasa y con unas concentraciones de insulina en ayunas más elevadas^{25,26}. Dado que tanto las niñas con BPN como con PP se caracterizan por presentar hiperinsulinemia²⁷⁻²⁹, estos hallazgos podrían interpretarse como la presencia de un papel estimulante para la hiperinsulinemia (o sus correlaciones) en la cronología de la progresión puberal. Desde la prepubertad hasta la posmenarquia, las niñas con BPN-PP presentaron unos bajos valores circulantes de SHBG, que es un marcador de la insulinorresistencia hiperinsulinémica en las niñas no diabéticas³⁰. En las niñas con BPN-PP, no sólo los bajos valores de SHBG, sino también la hiperleptinemia, pueden participar en la aceleración del comienzo y de la progresión puberales^{30,31}.

La relación entre la restricción del crecimiento prenatal y la menarquia precoz, como se ha establecido anteriormente para las niñas con un comienzo puberal precoz-normal²⁴, se amplía aquí a las niñas con PP. La aceleración descrita del comienzo y la progresión puberales se ha de confirmar en otras etnias y poblaciones con una prevalencia relativamente elevada de bajo peso al nacer, pubarquia precoz, sobrepeso y, quizás, elevada sensibilidad a los andrógenos^{9,25,26,32,33}. Si se confirman los presentes hallazgos, las niñas con BPN-PP pueden convertirse en el objetivo de intervenciones dirigidas no sólo a prevenir el hiperandrogenismo hiperinsulinémico^{10,34}, sino también a normalizar el comienzo y la progresión puberales.

AGRADECIMIENTOS

Deseamos expresar nuestro agradecimiento a Carme Valls por las mediciones hormonales.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ibáñez L, Potau N, Francois I, De Zegher F. Precocious pubarche, hyperinsulinism and ovarian hyperandrogenism in girls: relation to reduced fetal growth. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83:3558-662.
2. Ibáñez L, Potau N, De Zegher F. Precocious pubarche, dyslipidemia and low IGFBP-1 in girls: relation to reduced prenatal growth. *Pediatr Res.* 1999;46:320-2.
3. Ibáñez L, Ong K, De Zegher F, Marcos MV, Del Río L, Dunger D. Fat distribution in non-obese girls with and without precocious pubarche: central adiposity related to insulinemia and androgenemia from pre-puberty to post-menarche. *Clin Endocrinol.* 2003;58:372-9.
4. Soto N, Bazaes RA, Pena V, et al. Insulin sensitivity and secretion are related to catch-up growth in small-for-gestational-age infants at age 1 year: results from a prospective cohort. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:3645-50.
5. Hokken-Koelega AC, De Ridder MA, Lemmen RJ, et al. Children born small for gestational age: do they catch up? *Pediatr Res.* 1995;38:267-71.
6. De Zegher F, Dunger D, Ibáñez L. The pathway from early growth restraint to later diabetes: body adiposity emerges between age 2 and 3 yr in non-obese, low-birthweight girls [resumen 1707-OR]. Presentado en el Endocrine Society Meeting. San Diego (CA), 4-7 de junio de 2005.
7. Ong K, Potau N, Petry CJ, et al. Opposing influences of prenatal and postnatal weight gain on adrenarche in normal boys and girls. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:2647-51.
8. Ibáñez L, Valls C, Potau N, Marcos MV, De Zegher F. Polycystic ovary syndrome after precocious pubarche: ontogeny of the low birthweight effect. *Clin Endocrinol.* 2001;55:667-72.
9. Ibáñez L, Ong K, Mongan N, et al. Androgen receptor gene CAG repeat polymorphism in the development of ovarian hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:333-8.
10. Ibáñez L, Valls C, Marcos MV, Ong K, Dunger D, De Zegher F. Insulin sensitization for girls with precocious pubarche and with risk for polycystic ovary syndrome: effects of prepubertal initiation and postpubertal discontinuation of metformin. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:4331-7.
11. Petry CJ, Ong KK, Michelmore KF, et al. Association of aromatase (CYP 19) gene variation with features of hyperandrogenism in two populations of young women. *Hum Reprod.* 2005;20:1837-43.
12. Ibáñez L, Virdis R, Potau N, et al. Natural history of premature pubarche: an auxological study. *J Clin Endocrinol Metab.* 1992;74:254-7.
13. Marshall WA, Tanner JM. Variations in the pattern of pubertal changes in girls. *Arch Dis Child.* 1969;44:291-303.
14. New MI, Lorenzen F, Lerner AJ, et al. Genotyping steroid 21-hydroxylase deficiency: hormonal reference data. *J Clin Endocrinol Metab.* 1983;56:320-5.
15. Sakkal-Alkaddour H, Zhang L, Yang X, Chang YT, Kappy M, Slover RS. Studies of 3b-hydroxysteroid dehydrogenase genes in infants and children manifesting premature pubarche and increased adrenocorticotropin-stimulated D5-steroid levels. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81:3961-5.
16. Tanner JM, Whitehouse RH, Takaishi M. Standards from birth to maturity for height, weight, height velocity and weight velocity: British children, 1965 (II). *Arch Dis Child.* 1986;41:613-35.
17. De la Puente ML, Canela J, Álvarez J, Salleras L, Vicens-Calvet E. Cross-sectional study of the child and adolescent population of Catalonia (Spain). *Ann Hum Biol.* 1997;24: 435-52.
18. Greulich WW, Pyle SI. Radiographic atlas of skeletal development of the hand and wrist. Stanford: Stanford University Press; 1959.
19. Carrascosa A, Yeste D, Copil A, Gussinye M. Secular growth changes. Weight, height and body mass index values in infant, children, adolescent and young adults from Barcelona population. *Med Clin (Barc).* 2004;123:445-51.
20. Martí-Henneberg C, Vizmanos B. The duration of puberty in girls is related to the timing of its onset. *J Pediatr.* 1997; 131:618-21.
21. Llop-Viñas D, Vizmanos B, Closa Monasterolo R, Escrivano Subías J, Fernández-Ballart JD, Martí-Henneberg C. Onset of puberty at eight years of age in girls determines a specific tempo of puberty but does not affect adult height. *Acta Paediatr.* 2004;93:874-9.
22. Bhargava SK, Ramji S, Srivastava U, et al. Growth and sexual maturation of low birth weight children: a 14 year follow up. *Indian Pediatr.* 1995;32:963-70.
23. Persson I, Ahlsson F, Ewald U, et al. Influence of perinatal factors on the onset of puberty in boys and girls: implications for interpretation of link with risk of long term diseases. *Am J Epidemiol.* 1999;150:747-55.
24. Ibáñez L, Ferrer A, Marcos MV, Rodríguez Hierro F, De Sélle F. Early puberty: rapid progression and reduced final height in girls with low birthweight. *Pediatrics.* 2000; 106(5). Disponible en: www.pediatrics.org/cgi/content/full/106/5/e72
25. Adair LS, Gordon-Larsen P. Maturation timing and overweight prevalence in US adolescent population girls. *Am J Public Health.* 2001;91:642-4.
26. Frontini MG, Srinivasan SR, Berenson GS. Longitudinal changes in risk variables underlying metabolic syndrome X from childhood to young adulthood in female subjects with a history of early menarche: the Bogalusa Heart study. *Int J Obes.* 2003;27:1398-404.
27. Ibáñez L, Potau N, Zampolli M, Riqué S, Saenger P, Carrascosa A. Hyperinsulinemia and decreased insulin-like growth factor binding protein-1 are common features in prepubertal and pubertal girls with a history of premature pubarche. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82:2283-8.
28. Veening MA, Van Weissenbruch MM, Delemarre-Van de Waal HA. Glucose tolerance, insulin sensitivity, and insulin secretion in children born small for gestational age. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:4657-61.
29. Ibáñez L, Potau N, Marcos MV, De Zegher F. Exaggerated adrenarche and hyperinsulinism in adolescent girls born small for gestational age. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999; 84:4739-41.
30. Nestler JE. Sex hormone-binding globulin: a marker for hyperinsulinemia and/or insulin resistance? [editorial]. *J Clin Endocrinol Metab.* 1993;76:273-4.
31. Ibáñez L, Potau N, Ong K, Dunger DB, De Zegher F. Increased bone mineral density and serum leptin in non-obese girls with precocious pubarche: relation to low birthweight and hyperinsulinism. *Horm Res.* 2000;54:192-7.
32. Herman-Giddens ME, Slora EJ, Wasserman RC, et al. Secondary sexual characteristics and menses in young girls seen in office practice: a study from the Pediatric Research in Office Settings network. *Pediatrics.* 1997;99:505-12.
33. Herman-Giddens ME, Kaplowitz PB, Wasserman R. Navigating the recent articles on girls' puberty in Pediatrics: what do we know and where do we go from here? *Pediatrics.* 2004;113:911-7.
34. Ibáñez L, Ferrer A, Ong K, Amin R, Dunger D, De Zegher F. Insulin sensitization early post-menarche prevents progression from precocious pubarche to polycystic ovary syndrome. *J Pediatr.* 2004;144:23-9.