DOI:10.16016/j.1000-5404.201902032

2 型糖尿病患者肌少症的相关因素分析

陈 成[1],张 巧[2],钟 芳[1] 550025 贵阳,贵州医科大学临床医学院[1];550004 贵阳,贵州医科大学附属医院内分泌代谢疾病科[2]

[**摘要**] **目的** 探讨 2 型糖尿病患者肌少症的发生情况及其相关因素的关系。**方法** 采用横断面调查方法,选取 2015 年 4 月至 2015 年 11 月在贵州医科大学附属医院内分泌代谢科住院的 2 型糖尿病患者 450 例(男性 256 例,女性 194 例)。年龄 31~86 岁(59.99±11.75)岁。调查一般情况、血液指标及身体成分指标。肌少症根据亚洲肌少症工作组的诊断标准,即以四肢肌肉指数为参照指标:四肢肌量(kg)/身高^2(m^2)(relative skeletal muscle mass index,RASM),男性<7.00 kg/m^2、女性<5.40 kg/m^2。**结果** 肌少症患者有 64 人,总患病率为 14.22%。男女患病率分别为 19.14%和 7.73%(P<0.05)。肌少症组的年龄和肌酐均高于非肌少症组(P<0.05)。肌少症组的体质指数(body mass index,BMI)、A/G 脂肪比值(Android/Gynoid fat ratio)及甘油三酯均低于非肌少症组(P<0.05)。多因素 Logistic 回归分析显示,校正年龄、性别的混杂因素后,吸烟[OR=2.156,95%CI(1.226~3.790)]为肌少症的危险因素,BMI[OR=0.529,95%CI(0.448~0.625)]、A/G 脂肪比值[OR=0.007,95%CI(0.001~0.046)]为肌少症的保护因素。**结论** 吸烟是 2 型糖尿病患者肌少症的危险因素,BMI 和 A/G 脂肪比值可能是肌少症的保护因素。

[**关键词**] 2 型糖尿病;肌少症;吸烟;BMI;A/G 脂肪比值

[**中图法分类号**] R181.37; R587.1; R685 [**文献标志码**] A

Relative factors to sarcopenia in type 2 diabetes patients

CHEN Cheng[1], ZHANG Qiao[2], ZHONG Fang[1] [1]School of Clinical Medicine, Guizhou Medical University, Guiyang, Guizhou Province, 550025; [2]Department of Endocrinology and Metabolism, Affiliated Hospital of Guizhou Medical University, Guiyang, Guizhou Province, 550004, China

[**Abstract**] **Objective** To investigate the occurrence of sarcopenia in the patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) and the relationship of its related factors. **Methods** Cross-sectional survey was adopted to select 450 T2DM patients (256 males and 194 females) who were hospitalized in the Department of Endocrinology and Metabolism of Affiliated Hospital of Guizhou Medical University from April 2015 to November 2015. Their general conditions, blood indexes, and body composition indexes were investigated. According to the diagnostic criteria of the Asian Working Group on Sarcopenia, sarcopenia was diagnosed with relative skeletal muscle mass index (RASM) described as appendicular muscle mass divided by height square, with male <7.00 kg/m^2 and female <5.40 kg/m^2. **Results** There were 64 patients suffering from sarcopenia, with a total prevalence rate of 14.22%. The prevalence rate of males and females was 19.14% and 7.73%, respectively (P<0.05). The age was older and creatinine level was higher in the sarcopenia group than the non-sarcopenia group (P<0.05). The body mass index (BMI), android/gynoid (A/G) fat ratio and triglyceride level were significantly lower in the sarcopenia group compared with the non-sarcopenia group (P<0.05). Multivariate logistic regression analysis showed that after correcting confounding factors

[**基金项目**] 贵州省优秀科技人才省长专项资金项目[黔省专合字[(2010)82 号]]

[**通信作者**] 张 巧,E-mail:endocrine_zq@126.com

[**网络首发**] http://kns.cnki.net/KCMS/detail/50.1126.r.20190320.0915.002.html

including age and gender, smoking (*OR* = 2.156, 95% *CI*: 1.226 ~ 3.790) was a risk factor, while BMI (*OR* = 0.529, 95% *CI*: 0.448 ~ 0.625) and A/G fat ratio (*OR* = 0.007, 95% *CI*: 0.001 ~ 0.046) were protective factors for sarcopenia. **Conclusion** Smoking is a risk factor for sarcopenia in type 2 diabetic patients. BMI and A/G fat ratio may be protective factors for sarcopenia.

[**Key words**] type 2 diabetes mellitus; sarcopenia; smoking; body mass index; android/gynoid fat ratio

Supported by the Special Project for Outstanding Scientific and Technological Talents of Guizhou Province (2010-82). Corresponding author: ZHANG Qiao, E-mail: endocrine_zq@126.com

2 型糖尿病已经成为 21 世纪全球公共卫生的一个急需解决的重大问题。根据国际糖尿病联盟 2017 年的报告,2015 年全球大约有 4.15 亿成年人患有糖尿病,到 2040 年,全球糖尿病预计将上升到 6.42 亿[1]。肌少症或称“肌肉减少症”,伴随肌肉的萎缩与老化,肌少症会导致日常生活受累、生理失能、生活质量下降,同时肌少症不仅与增加的跌倒和骨折风险相关,还会增加死亡的风险[2]。随着人口老龄化,2 型糖尿病对骨骼肌的损害被认为可能是一种新的糖尿病并发症[3]。本研究旨在探讨 2 型糖尿病患者肌少症的发生情况及其相关因素的关系,以期为预防 2 型糖尿病患者肌少症提供新的思路和方法。

1 资料与方法

1.1 研究设计方案

采用横断面调查的方法,选取 2 型糖尿病患者,按照亚洲肌少症工作组的诊断标准分为非肌少症组及肌少症组。本研究经贵州医科大学伦理委员会批准,所有研究对象均签署知情同意书。

1.2 病例来源

选取了 2015 年 4 月至 2015 年 11 月在贵州医科大学附属医院内分泌代谢疾病科住院的 2 型糖尿病患者 450 例(男性 256 例,女性 194 例),年龄 31 ~ 86 岁,平均 59.99±11.75 岁。

1.3 诊断标准

所有研究对象均符合 1999 年 WHO 糖尿病诊断标准。根据亚洲肌少症工作组基于 DXA 肌肉测量提出肌少症的诊断标准[4],即以四肢肌肉指数为参照指标:四肢肌量(kg)/身高^2(m^2)(relative skeletal muscle mass index, RASM),男性<7.00 kg/m^2、女性<5.40 kg/m^2。

1.4 纳入、排除标准

入选标准:①明确诊断为 2 型糖尿病;②完善身体成分检查;③具备基本沟通能力和理解能力。排除标准:①糖尿病肾病Ⅴ期;②严重的肝功能异常,即丙氨酸氨基转移酶大于等于 3 倍正常上限或碱性磷酸酶大于等于 2 倍正常上限;③严重的心、脑损害;④未纠正的糖尿病急性并发症如糖尿病酮症酸中毒、高渗性高血糖状态;⑤长期卧床;⑥妊娠;⑦肿瘤患者。

1.5 样本量估算法

本研究为成组设计的病例对照研究。病例组为肌少症患者,对照组为非肌少症患者,以 A/G 脂肪比值为主要观察的暴露指标。患病组均值为 1.12,标准差 0.18,对照组均值 1.21,标准差 0.17,设 a = 0.05,b = 0.20,对照组:患病组为 4∶1,利用 PASS 19.0 软件计算得到病例组样本 37 例,对照组样本 146 例,考虑到 15%无效率,最终样本 215 例,本研究符合要求。

1.6 入选病例基线资料

1.6.1 一般情况 性别、年龄、病程、吸烟史、大量饮酒史、药物使用史、身高、体重、体质量指数(body mass index, BMI)、血压。其中,吸烟史包括既往及现在,但不论吸烟的数量。

1.6.2 血液指标 所有研究对象禁食 8 ~ 12 h,次日清晨空腹抽血测定三酰甘油(triacylglycerol, TG)、总胆固醇(total cholesterol, TCHO)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、肌酐(creatinine, Cr)等。用 Simens 公司生产的 DCA Wantege 测定糖化血红蛋白 (glycosylated hemoglo-bin, Hb A1c)。

1.6.3 身体成分指标 采用美国 Hologic 公司 ASY-00409 型双能 X 线骨密度仪(dual-energy X-ray ab-sorptiometry, DXA)检测四肢肌量、A/G 脂肪比值(Android/Gynoid fat ratio),(Android 区域定义为:从季肋到骨盆,包括其中的躯干部分,Gynoid 区域则包括臀部和大腿上部以及重叠的躯干部分[5])。

1.7 研究(操作)方法

DXA 由 1 名专职技师负责操作,检查时要求研究对象不佩戴金属物件,每日测量前进行仪器质量控制(误差<3%)。由 2 名专职人员进行信息收集、录入。

1.8 统计学方法

收集入选患者的临床资料并建立数据库,采用统计软件 SPSS 19.0 进行统计分析。符合正态分布的计

量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 t 检验,非正态分布的计量资料以 $M(P_{25},P_{75})$ 表示,两组之间的比较采用秩和检验。计数资料以百分比(%)表示,率的比较用 χ^2 检验。采用 Logistic 回归进行多因素分析。

2 结果

2.1 一般资料比较

根据 RASM 将研究对象分为非肌少症组及肌少症组。肌少症组的年龄高于非肌少症组($P<0.05$)。肌少症组的 BMI 低于非肌少症组($P<0.05$,表 1)。

2.2 血液指标比较

肌少症组的 Cr 高于非肌少症组,TG 低于非肌少症组($P<0.05$,表 1)。

2.3 身体成分指标比较

肌少症组的 RASM、A/G 脂肪比值低于非肌少症组($P<0.05$,表 1)。

2.4 肌少症的发病率

在纳入的 450 例研究对象中,肌少症患者共有 64 人,男性 49 人,女性 15 人。总患病率为 14.22%。男女的 RASM 分别为 7.76±0.95 kg/m^2,6.38±0.74 kg/m^2,患病率分别为 19.14% 和 7.73%,两者的差异均有统计学意义($P<0.05$)。

2.5 不同年龄段肌少症的患病率

30~49 岁肌少症有 13 人,患病率为 13.68%;50~69 岁肌少症有 28 人,患病率为 11.20%;≥70 岁肌少症有 23 人,患病率为 21.90%。

2.6 不同 BMI 肌少症的患病率

BMI<18.5 kg/m^2 肌少症有 3 人,患病率为 100.00%,18.5 kg/m^2 ≤BMI<24 kg/m^2 肌少症有 45 人,患病率为 29.03%,24 kg/m^2 ≤BMI<28 kg/m^2 肌少症有 15 人,患病率为 7.11%,BMI≥28 kg/m^2 肌少症有 1 人,患病率为 1.23%。

2.7 肌少症及其相关因素分析

分别以年龄、性别、吸烟、BMI、A/G 脂肪比值、TG 及 Cr 为自变量,以是否为肌少症为因变量进行 Logistic 回归分析。结果显示,年龄、男性为肌少症的危险因素,BMI、A/G 脂肪比值为肌少症的保护因素($P<0.05$,表 2)。校正年龄、性别的混杂因素后,吸烟为肌少症的危险因素,BMI、A/G 脂肪比值仍为肌少症的保护因素($P<0.05$, 表 3)。

表 1 研究对象一般资料、血液及身体成分指标的统计

组别	n	年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	糖尿病病程[$M(P_{25},P_{75})$年]	吸烟[例(%)]	饮酒[例(%)]	心脑血管病病史[例(%)]
非肌少症组	386	59.54±11.54	7.00(2.00~13.00)	144(37.31)	116(30.05)	217(56.22)
肌少症组	64	63.33±12.40[a]	6.00(2.00~10.00)	32(50.00)	19(29.69)	34(53.13)

组别	服用降糖药病史[例(%)]	服用调脂药病史[例(%)]	收缩压/mmHg	舒张压/mmHg	BMI/kg·m^{-2}
非肌少症组	320(82.90)	58(15.03)	131.39±17.11	80.73±10.94	25.72±3.09
肌少症组	59(92.19)	4(6.25)	131.94±18.88	80.63±11.83	22.15±2.39[a]

组别	维生素 D/ng·mL^{-1}	HbA1C/%	TG/mmol·L^{-1}	TCHO/mmol·L^{-1}	LDL-C/mmol·L^{-1}
非肌少症组	20.15±8.33	8.83±2.44	1.95(1.33~2.95)	4.39±1.11	2.25±0.80
肌少症组	19.53±10.85	9.20±2.62	1.65(1.13~2.57)[a]	4.40±1.00	2.32±0.74

组别	HDL-C/mmol·L^{-1}	Cr[$M(P_{25},P_{75})$ μmol·L^{-1}]	尿酸/mmol·L^{-1}	RASM/kg·m^{-2}	A/G 脂肪比值
非肌少症组	1.15±0.25	67.00(54.00~80.75)	346.46±98.53	7.34±1.06	1.21±0.17
肌少症组	1.20±0.25	73.00(59.50~91.00)[a]	354.38±112.88	6.13±0.77[a]	1.12±0.18[a]

a:$P<0.05$,与非肌少症组比较

表 2 肌少症相关因素的 Logistic 回归分析

变量	B	SE	Wald χ^2值	P	OR(95%CI)
年龄	0.028	0.012	5.644	0.018	1.029(1.005~1.053)
性别	1.043	0.312	11.140	0.001	2.836(1.538~5.232)
吸烟	0.518	0.271	3.640	0.056	1.678(0.986~2.857)
BMI	−0.542	0.073	55.692	<0.001	0.582(0.504~0.671)
A/G 脂肪比值	−3.319	0.833	15.857	<0.001	0.036(0.007~0.185)
TG	−0.044	0.061	0.537	0.464	0.957(0.849~1.077)
Cr	0.001	0.001	0.195	0.659	1.001(0.998~1.004)

表 3 校正年龄、性别的混杂因素后,肌少症相关因素的 Logistic 回归分析

变量	*B*	*SE*	Wald χ^2值	*P*	OR(95%*CI*)
吸烟	0.768	0.288	7.119	0.008	2.156(1.226~3.790)
BMI	−0.636	0.085	56.405	<0.001	0.529(0.448~0.625)
A/G 脂肪比值	−4.971	0.964	26.564	<0.001	0.007(0.001~0.046)

3 讨论

近年来,肌少症逐渐受到国内外研究者的关注,我们采用亚洲肌少症工作组的诊断标准发现吸烟为 2 型糖尿病患者肌少症的危险因素,而 BMI、A/G 脂肪比值为 2 型糖尿病患者肌少症的保护因素。

上海地区曾对 18~96 岁健康男女性的调查结果提示:>50 岁男女性肌少症的患病率分别为 11.2%及 3.7%,>70 岁男女性肌少症的患病率分别为 13.2%及 4.8%[6],低于本研究的结果。而 TRIERWEILER 等[3]发现,糖尿病患者肌少症的发病率可为健康对照组的 8 倍。HAN 等[7]对我国城郊老年人的研究也显示了糖尿病是肌少症的危险因素。糖尿病患者更易导致肌肉质量减少的原因为:合成或代谢激素的敏感性降低[8],细胞因子的分泌,慢性炎症状态以及慢性高血糖导致的线粒体功能障碍[9]。

我们发现吸烟是肌少症的危险因素。STEFFL 等[10]为了证实吸烟是否是肌少症的独立危险因素,做了包含中国在内的 12 个研究,总计 22 515 名受试者的 Meta 分析,最终的 *OR* 值为 1.12(95%*CI* 1.03~1.21)。王茜婷等[11]也发现吸烟的冠心病患者更易合并肌少症。在 ROM O 等[12]建立的吸烟诱发的肌肉损伤细胞模型中指出,香烟烟雾中挥发的和可溶的部分进入血流,然后到达骨骼肌,在骨骼肌中增加氧化应激的同时,还激活了 NF-κB,进而触发了肌肉特定的 E3 泛素连接酶的上调,最终,上调的连接酶增加了骨骼肌蛋白的降解,因此加速了吸烟者肌少症的进程。

我们的研究还发现,肥胖可能与肌少症的发生有关,高 BMI 及 A/G 脂肪比值的 2 型糖尿病患者肌少症的检出率较低,同时 BMI、A/G 脂肪比值是肌少症的保护因素。两者均为肥胖指标,其中 BMI 代表全身性肥胖。HAN P[7]、张艳[13]、修双玲[14]对中国城郊老年人、上海社区老年人及老年 2 型糖尿病患者的研究均发现,高 BMI 与肌少症的发生呈负相关。

和腰围相似,A/G 脂肪比值也代表中心性肥胖,但单纯的腰围测量无法判断由腹部皮下脂肪的积聚还是腹部内脏脂肪积聚引起的[15]。CT 是评估体内脂肪分布的金标准[16],而 DXA 对于内脏脂肪测量的准确性和 CT 相当,而在射线暴露和费用方面却比 CT 少得多[17]。张艳等[13]发现腰围可能是肌少症的保护因素。王茜婷等[11]发现老年冠心病合并肌少症组患者的内脏脂肪面积、腹部皮下脂肪面积及体脂肪质量均低于非肌少症组患者。FUKUDA 等[18]在日本 2 型糖尿病患者中的研究发现,非肌少症组的 A/G 脂肪比值大于肌少症组。CHENG Q 等[6]认为,相较女性,男性显示出更为明显的肌肉质量降低,部分原因在于女性中脂肪组织对肌肉的保护作用,有高脂肪的个体常常有高的蛋白质摄入,这正是肌少症的保护因素。因此,在肌少症进展过程中,高 BMI、高 A/G 脂肪比值可能是一个保护作用。

此外,我国肌少症共识指出肌少症是增龄相关疾病,且与性别相关,男性似乎更容易罹患肌少症,与我们的研究结果一致。我们研究的优势:①选用肌少症高危人群探讨肌少症的危险因素。②国内首次发现肌少症与 DAX 检测中的体脂分布指标 A/G 脂肪比值相关,提示高 A/G 脂肪比值的 2 型糖尿病患者肌少症的风险下降。

本文的不足之处在于:①本研究属于回顾性研究,不能得出 2 型糖尿病患者肌少症的相关因素的因果关系,需要进一步探讨相关机制。②在肌少症方面,我们的研究仅初步评估肌量,没能进行肌肉功能诸如握力、步速等肌强度指标。综上所述,我们的研究发现吸烟是 2 型糖尿病患者肌少症的危险因素,BMI 和 A/G 脂肪比值可能是肌少症的保护因素。鉴于肌少症目前被认为是可逆的疾病,戒烟,保持健康的体重及适当的脂肪储备,早前筛查,早期治疗可显著改善患者预后。

参考文献:

[1] OGURTSOVA K, DA R F J D, HUANG Y, *et al*. IDF Diabetes Atlas: Global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2017, 128: 40-50. DOI:10.1016/j.diabres.2017.03.024.

[2] GOODPASTER B H, PARK S W, HARRIS T B, *et al*. The loss of skeletal muscle strength, mass, and quality in older adults: the health, aging and body composition study[J]. J

Gerontol A Biol Sci Med Sci, 2006, 61(10):1059-1064. DOI: 10.1093/gerona/61.10.1059.

[3] TRIERWEILER H, KISIELEWICZ G, HOFFMANN JONASSON T, *et al*. Sarcopenia: a chronic complication of type 2 diabetes mellitus[J]. Diabetol Metab Syndr, 2018, 10: 25. DOI:10.1186/s13098-018-0326-5.

[4] CHEN L K, LIU L K, WOO J, *et al*. Sarcopenia in asia: consensus report of the Asian working group for sarcopenia [J]. J Am Med Dir Assoc, 2014, 15(2): 95-101. DOI: 10.1016/j.jamda.2013.11.025.

[5] LEE J J, FREELAND-GRAVES J H, PEPPER M R, *et al*. Prediction of android and gynoid body adiposity via a three-dimensional stereovision body imaging system and dual-energy X-ray absorptiometry[J]. J Am Coll Nutr, 2015, 34(5): 367-377. DOI:10.1080/07315724.2014.966396.

[6] CHENG Q, ZHU X Y, ZHANG X M, *et al*. A cross-sectional study of loss of muscle mass corresponding to sarcopenia in healthy Chinese men and women: reference values, prevalence, and association with bone mass[J]. J Bone Miner Metab, 2014, 32(1): 78-88. DOI:10.1007/s00774-013-0468-3.

[7] HAN P P, KANG L, GUO Q, *et al*. Prevalence and factors associated with sarcopenia in suburb-dwelling older Chinese using the Asian working group for sarcopenia definition[J]. GERONA, 2016, 71(4): 529-535. DOI:10.1093/gerona/glv108.

[8] KIM T N, CHOI K M. Sarcopenia: definition, epidemiology, and pathophysiology[J]. J Bone Metab, 2013, 20(1): 1. DOI:10.11005/jbm.2013.20.1.1.

[9] LANDI F, ONDER G, BERNABEI R. Sarcopenia and diabetes: two sides of the same coin[J]. J Am Med Dir Assoc, 2013, 14(8): 540-541. DOI:10.1016/j.jamda.2013.05.004.

[10] STEFFL M, BOHANNON R W, SONTAKOVA L, *et al*. Relationship between sarcopenia and physical activity in older people: A systematic review and meta-analysis[J]. CIA, 2017, 12: 835-845. DOI:10.2147/cia.s132940.

[11] 王茜婷,刘梅林.老年冠心病患者合并肌肉减少症的相关性研究[J].临床心血管病杂志,2018,34,(12):1182-1186. DOI:10.13201/j.issn.1001-1439.2018.12.008.
WANG X T, LIU M L. Relationship between coronary heart disease and sarcopenia in the elderly[J]. J Clin Cardiol, 2018,34,(12):1182-1186. DOI:10.13201/j.issn.1001-1439.2018.12.008.

[12] ROM O, KAISARI S, AIZENBUD D, *et al*. Sarcopenia and smoking: A possible cellular model of cigarette smoke effects on muscle protein breakdown[J]. Ann N Y Acad Sci, 2012, 1259: 47-53. DOI:10.1111/j.1749-6632.2012.06532.x.

[13] 张艳,谈玉婷,黄夕夏,张紫欢,白姣姣,张敏,黄一沁,陈洁,王姣锋,保志军.上海市社区老年人肌少症患病率及相关危险因素分析[J].老年医学与保健,2018,24(06):608-613.
ZHANG Y, TAN Y T, HUANG X X, *et al*. Prevalence of sarcopenia and the associated risk factors in community elderly in shanghai[J]. Geriatrics & Health Care, 2018, 24(6)::608-613.

[14] 修双玲, 孙丽娜, 穆志静, 等. 老年男性2型糖尿病患者肌少症的相关因素[J]. 山西医科大学学报, 2018, 49(12): 1479-1482. DOI: 10.13753 /j.issn.1007-6611.2018.12.015.
XIU S L, SUN L N, MU Z J, *et al*. Related factors of sarcopenia in elderly male patients with type 2 diabetes[J]. J Shanxi Med Univ, 2018, 49(12): 1479-1482. DOI: 10.13753 /j.issn.1007-6611.2018.12.015.

[15] 孙博喻,张冰, 林志健, 等. 腹型肥胖的研究进展[J]. 中华中医药学刊, 2015(1):80-83. DOI:10.13193/j.issn.1673-7717.2015.01.025
SUN B Y, ZHANG B, LIN Z J, *et al*. Advances in Abdominal Obesity[J]. Chin Arch Tradit Chin Med, 2015(1):80-83. DOI:10.13193/j.issn.1673-7717.2015.01.025.

[16] SHUSTER A, PATLAS M, PINTHUS J H, *et al*. The clinical importance of visceral adiposity: A critical review of methods for visceral adipose tissue analysis[J]. Br J Radiol, 2012, 85(1009): 1-10. DOI:10.1259/bjr/38447238.

[17] ALBANESE C V, DIESSEL E, GENANT H K. Clinical applications of body composition measurements using DXA [J]. J Clin Densitom, 2003, 6(2): 75-85.

[18] FUKUDA T, BOUCHI R, TAKEUCHI T, *et al*. Sarcopenic obesity assessed using dual energy X-ray absorptiometry (DXA) can predict cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes: A retrospective observational study[J]. Cardiovasc Diabetol, 2018, 17(1): 55. DOI: 10.1186/s12933-018-0700-5.

(**收稿**:2019-02-05;**修回**:2019-02-25)

(编辑 栾 嘉)