ĐÁI THÁO ĐƯỜNG & THAI KỲ:
DỰ ĐOÁN & PHÒNG NGỪA: LIỆU CÓ KHẢ THI?

GS. GIAN CARLO DI RENZO

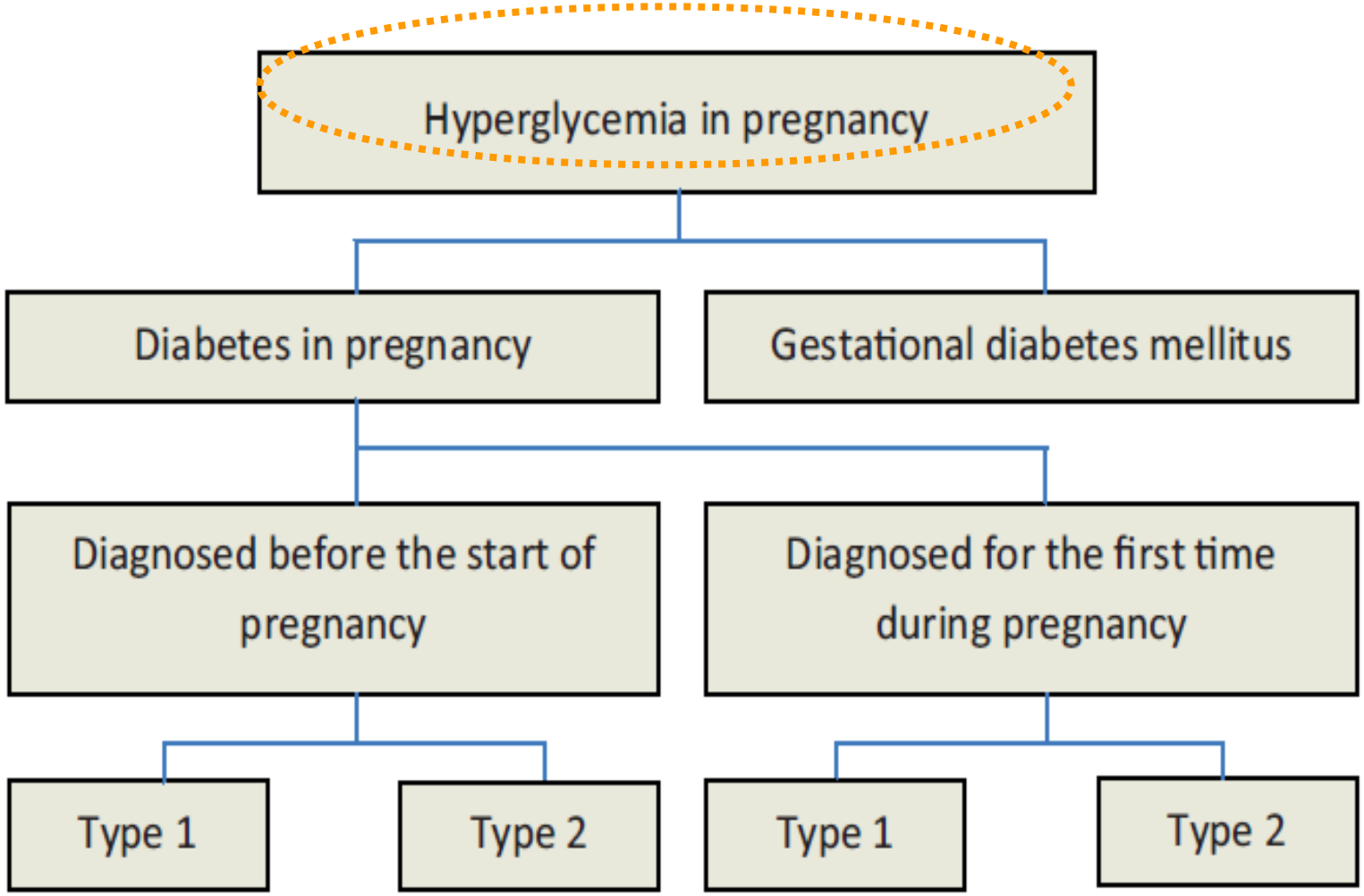
Tổng thư ký danh dự - Liên đoàn

Sản Phụ khoa Quốc tế (FIGO)

Giám đốc Trung tâm Sức khỏe Sinh sản Perugia - Ý

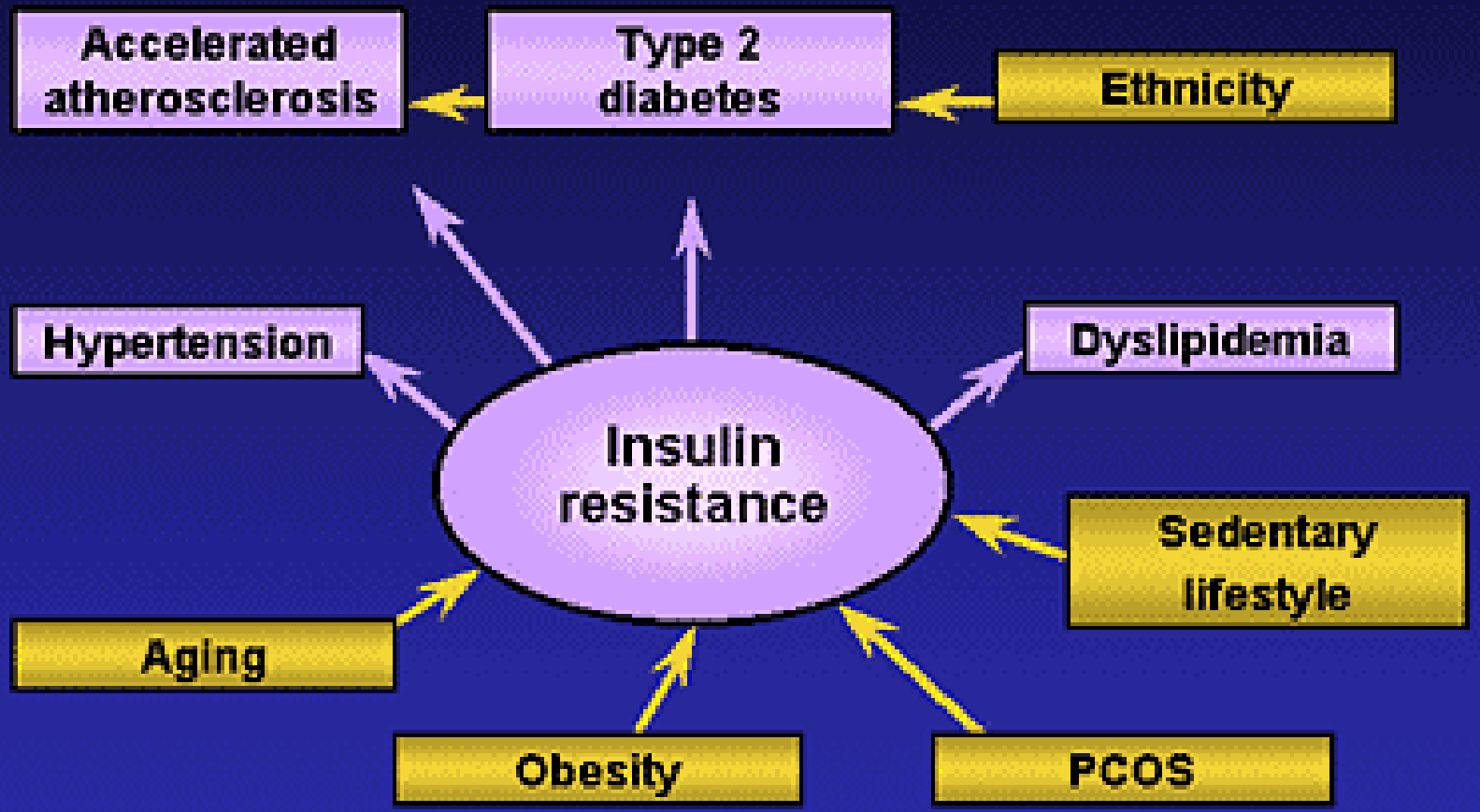
HỘI NGHỊ SẢN PHỤ KHOA LẦN THỨ 19
VIỆT – PHÁP – CHÂU Á THÁI BÌNH DƯƠNG

Khái niệm mới



(FIGO 2015)

Insulin Resistance Syndrome



Olefsky JM. In: *Endocrinology*. 2nd ed. 1989:1369-1388.
Reaven GM. *Clinical Diabetes*. March/April 1994:32-36.

Các yếu tố dự đoán sớm?

Phát hiện sớm Đái tháo đường thai kỳ

Các phát hiện chính:

1. Nồng độ **plasminogen mô** (t-PA) cao và nồng độ thấp của cholesterol tỷ trọng cao (HDL) được cho thấy là yếu tố dự đoán độc lập của ĐTĐTK;

2. Sự kết hợp giữa **visfatin** huyết thanh và đặc điểm sản phụ cho phép nhận diện > 65% sản phụ sẽ bị ĐTĐTK, với tỉ lệ dương giả khoảng 10%;

3. **Glycosylated fibronectin** dự đoán ĐTĐTK với giá trị tiên đoán dương 63% và giá trị tiên đoán âm 95%;

4. Liên kết giữa miRNAs, mô mỡ, và sự đề kháng insulin có thể có vai tròg trong sinh lý bệnh của ĐTĐTK, chẳng hạn miR-29 và miR-222 giảm có ý nghĩa trong những trường hợp ĐTĐTK.

GYNECOLOGICAL ENDOCRINOLOGY

http://informahealthcare.com/gye
ISSN: 0951-3590 (print), 1473-0766 (electronic)

Gynecol Endocrinol, Early Online: 1–4
© 2014 Informa UK Ltd. DOI: 10.3109/09513590.2014.958994

informa healthcare

ORIGINAL ARTICLE

Body mass index associated to rs2021966 ENPP1 polymorphism increases the risk for gestational diabetes mellitus

Federica Tarquini[1], Elena Picchiassi[1], Michela Centra[1], Luana Pennacchi[1], Vittorio Bini[2], Benito Cappuccini[3], Elisabetta Torlone[4], Giuliana Coata[1], Giancarlo Di Renzo[1], and Stefano Brancorsini[5]

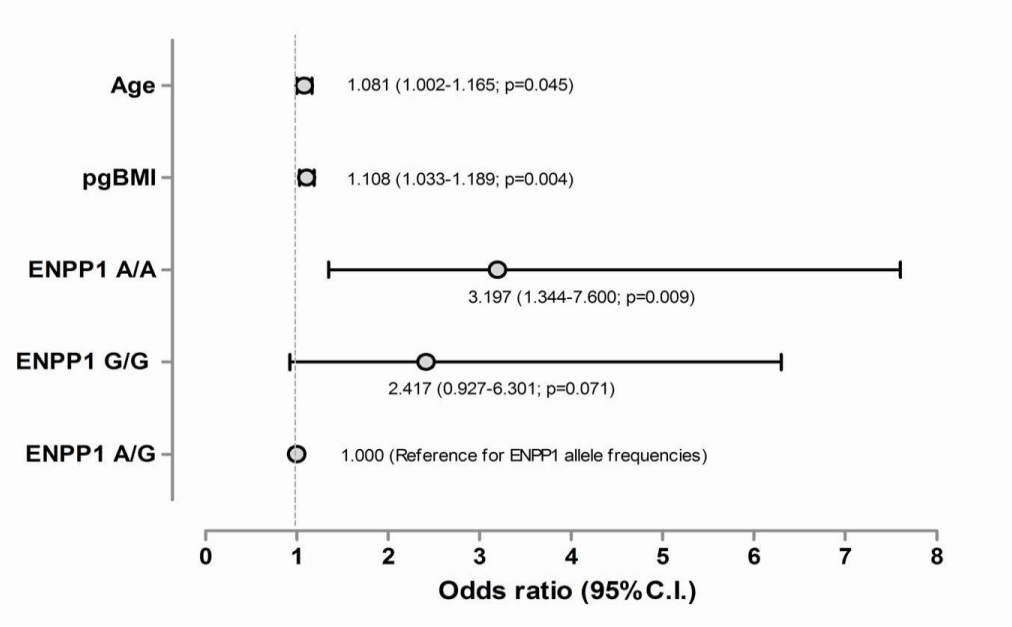
[1]Department of Surgical and Biomedical Sciences, Section of Obstetrics and Gynecology, University of Perugia, Perugia, Italy, [2]Department of Medicine, University of Perugia, Perugia, Italy, [3]Department of Neonatology, Hospital S.M. della Misericordia, Perugia, Italy, [4]Department of Internal Medicine, Section of Endocrinology and Metabolism, University of Perugia, Perugia, Italy and [5]Department of Experimental Medicine, Section of Terni, University of Perugia, Perugia, Italy

Phân bố gene của rs2021966

	n	G-dominant model			
		AA	AG+GG	OR (95% CI)	P value
-OGTT	240	62 (25.8%)	178 (74.2%)	0.433 (0.213-0.868)	0.027
+OGTT	38	17 (44.7%)	21 (55.3%)		

• Kiểu gene đồng hợp của allele A làm tăng nguy cơ test dung nạp được dương tính, trong khi kiểu gene dị hợp và đồng hợp của allele G cho thấy tác dụng ngược lại

Phân tích đa biến logistic



•BMI tiền thai và tuổi mẹ cang cao có liên quan độc lập với test dung nạp đường dương tính.

•Kiểu gene đồng hợp GG không đạt được ý nghĩa thống kê, trong khi kiểu gene AA cho thấy làm tăng nguy cơ ĐTĐTK

- ENPP1 **có thể đóng vai trò quan trọng trong sinh bệnh học của tháo đường thai kỳ(ĐTĐTK) ở những thai phụ có nguy cơ ĐTĐ theo di truyền;**

- **Một gene đa hình mới phát hiện (rs2021966) có tương quan chặt chẽ với tính đề kháng insulin trong thai kỳ;**

- **Sự kết hợp của việc xác định BMI tiền thai và gene đồng hợp của allele 1(A) của ENPP1 có thể hữu ích trong việc phân loại ra nhóm phụ nữ nguy cơ cao tiến triển thành đái tháo đường thai kỳ;**

Việc phát hiện sớm các tình trạng bất thường của thai phụ có thể gây các biến chứng bất lợi trên thai kỳ, chẳng hạn như đái tháo đường, có thể giúp chẩn đoán chính xác và theo dõi kỹ các tình trạng trên, từ đó giảm các nguy cơ bệnh lý cho mẹ và thai.

Các marker tiềm năng khác cho ĐTĐTK

Trong thai kỳ luôn có sự đề kháng insulin sinh lý, trong những trường hợp thông thường sẽ được bù đắp bằng việc tăng tiết insulin từ tụy, và vì vậy mức dung nạp đường bình thường vẫn được đảm bảo.

Ở một số thai phụ, sự đề kháng insulin này có thể dẫn đến ĐTĐTK.

Hiện tượng đề kháng insulin trong thai kỳ bình thường được gây nên bởi tính gây đái tháo đường của các hormone bánh nhau và progesterone.

Polypeptide hướng insulin phụ thuộc glucose (GIP) và Peptide 1 giống glucagon (GLP-1) được chế tiết từ tế bào K của tá tràng và hỗng tràng là hai hormone incretin hướng insulin có tác dụng kích thích tiết insulin sau ăn ở người. Ngoài ra, bệnh nhân đái tháo đường type 2 hoặc trong các tháng cuối của thai kỳ có sự ức chế đáp ứng của tế bào B với GIP khi so sánh với các cá thể khỏe mạnh, và tác động đối vận với GIP đã được gợi ý là một trong những chiến lược nhằm đối phó với béo phì.

Mục tiêu nghiên cứu

Đánh giá liệu sự thiếu hụt GLP-1 và/hoặc GIP có đóng vai trò trong hình thành các bất thường chuyển hóa carbohydrate trong thai kỳ.

Tài liệu và phương pháp

Nhóm nghiên cứu (GDM) gồm 41 thai phụ có ĐTĐ TK được chẩn đoán thông qua test dung nạp đường huyết 75 gram uống theo tiêu chuẩn của WHO (OGTT). Nhóm chứng gồm 35 thai phụ có test dung nạp đường âm tính (NGT). Đối với tất cả thai phụ, nồng độ insulin, glucagon, C-Peptide, GIP và GLP-1 huyết tương được xét nghiệm trước khi uống nước đường sử dụng Bio-Plex Pro Human Diabetes 10-Plex Assay (BIO-RAD, CA,USA).

Kết quả

[redacted]- Logistic regression model for the prediction of GDM at start of pregnancy

	OR	95% C.I.	*p-value*
Age (y)	1.053	0.876-1.265	0.584
Gestational age at blood collection (w)	1.050	0.870-1.266	0.613
Pre-gravidic BMI (Kg/m^2)	1.102	0.877-1.386	0.405
Family history of type 2 diabetes (y/n)	1.544	0.330-7.220	0.581
C peptide (pg/ml)	**1.004**	**1.001-1.008**	**0.016**
GIP (pg/ml)	0.998	0.983-1.013	0.778

Chỉ có C-Peptide là yếu tố dự báo quan trọng và độc lập cho đái tháo đường thai kỳ, với OR 1.004 (95% C.I.: 1.001-1.008).

Markers tiên đoán ĐTĐ TK ở thai phụ cân nặng bình thường và béo phì

	NW(N=56)			OW/O (N=20)		
	CTRL	**GDM**	**p value**	**CTRL**	**GDM**	**p value**
N *(%)*	32 (57.1)	24 (42.9)		3 (15)	17 (85)	
Glucagon	558 (429-901)	513 (400-692)	**0.05**	554 (488-949)	577 (405-844)	0.09
Insulin	140 (63.3 -237)	173.4 (74-898)	**0.018**	253 (124-255)	257 (162-1175)	0.3
Leptin	4822 (1632-8452)	4361 (979.5 -14171)	0.9	4805 (4065-14013)	6576 (3687-14377)	0.9
Adiponectin	8.92 $x10^6$ (2.59-2.62 $x10^6$)	7.96 $x10^6$ (2.266-3.065 $x10^6$)	0.35	9200000 (0.9-1.7 $x10^7$)	6200000 (0.2-9.7$x10^7$)	**0.01**
Adipsin	310977 (167392-796369)	430195 (193719-1.12$x10^6$)	**0.02**	525953 (179276-717699)	437924 (225459-818938	0.9

Nghiên cứu tiến cứu ở 76 thai phụ Đái tháo đường thai kỳ (cân nặng bình thường và béo phì): báo cáo tiền đề

Variable	OR	95% Confidence Interval (CI)	P value	Specificity (SP) %	Sensibility (SN)%	AUC
Univariate logistic regression analysis						
C-peptide	1.001	1- 1.001	0.2	93	21	0.7
Ghrelin	1	0.99 - 1.002	0.6	100	0	0.5
GIP	1.005	1.001 - 1.01	**0.006**	92.5	36	0.7
GLP-1	1.007	0.99 - 1.018	0.2	97	9	0.6
Glucagon	1.003	0.98 - 1	0.2	97	9	0.5
Insulin	1.004	1.001 - 1.007	**0.004**	92	18	0.8
Leptin	1	1-1	**0.03**	92	13	0.7
PAI-1	0.99	0.99 - 1	0.06	92	9	0.6
Resistin	0.99	0.99 - 1	0.084	92	13	0.6
Visfatin	1	1 - 1.001	**0.035**	97	23	0.6
Adiponectin	1	1-1	**0.02**	81	32	0.7
Adipsin	1	1-1	0.2	95	5	0.6
Multivariate logistic regression analysis						
Insulin + GIP						
Insulin	1.003	0.99 -1.006	0.009	92.5	31.82	0.9
GIP	1.0003	0.99 -1.008	0.006			

DỰ PHÒNG?

Dự phòng

Dự phòng đái tháo đường thai kỳ có thể là một chiến lược quan trong nhằm kiềm chế «đại dịch» béo phì và đái tháo đường thai kỳ cho thế hệ hiện tại và tương lai

Cần nhận diện các yếu tố nguy cơ tiềm năng có thể điều chỉnh được và ước lượng tác động tiềm tàng của những tình trạng bệnh phổ biến này

Một số các yếu tố nguy cơ tiềm năng trước mang thai có thể thay đổi được có khả năng giảm nguy cơ đái tháo đường như:

- Cân nặng cơ thể trong bình thường,
- Áp dụng chế độ ăn có lợi cho sức khỏe,
- Vận động thể chất thường xuyên,
- Không hút thuốc lá

Zhang C. BMJ 2014

Ước tính nguy cơ tương đối giữa nhóm phụ nữ có lối sống giảm nguy cơ đái tháo đường với tất cả các nhóm phụ nữa có nguy cơ

Table 3| **Combined low risk lifestyle factors and risk of gestational diabetes in 20 136 pregnancies in Nurses' Health Study II**

Low risk group	Percentage of pregnancies	No of pregnancies with gestational diabetes	Relative risk* (95% CI)	Population attributable risk percentage† (95% CI)
3 factors in low risk category (current non-smoker, moderate/vigorous physical activity ≥150 min/week, healthy eating‡)	20.3	112	0.59 (0.48 to 0.71)	35.4 (25.1 to 44.9)
All 4 factors in low risk category (BMI <25.0, current non-smoker, moderate/vigorous physical activity ≥150 min/week, healthy eating‡)	16.3	71	0.48 (0.38 to 0.61)	47.5 (35.6 to 56.6)

*Estimated from generalized estimating equation models and adjusted for age, parity, family history of diabetes, history of infertility, race/ethnicity, questionnaire period, total energy intake, and alcohol intake. Reference group for relative risk is all other pregnancies not in low risk group as defined in table.

†Percentage of cases of gestational diabetes in population theoretically attributable to non-adherence to particular factors.

‡Alternate Healthy Eating Index-2010 diet score in upper two fifths.

Zhang C. BMJ 2014

Kết luận

Trong nghiên cứu đoàn hệ tiến cứu lớn này về phụ nữ trong độ tuổi sinh sản, ta thấy **lối sống nguy cơ thấp** trước mang thai gồm

- ✓**Giữ cân nặng ở mức khỏe mạnh,**
- ✓**Ăn uống điều độ,**
- ✓**Thể dục thường xuyên,**
- ✓**Không hút thuốc**

Có **tương quan nghịch mạnh đối với nguy cơ đái tháo đường thai kỳ**

Phụ nữ có cả 4 yếu tố trên có nguy cơ đái tháo đường giảm hơn 80% so với phụ nữ có không có 1 trong 4 yếu tố trên.

Zhang C. BMJ 2014

Dinh dưỡng
Thể dục

Probiotics

Inositols

Chất chống oxy hóa

INOSITOLS

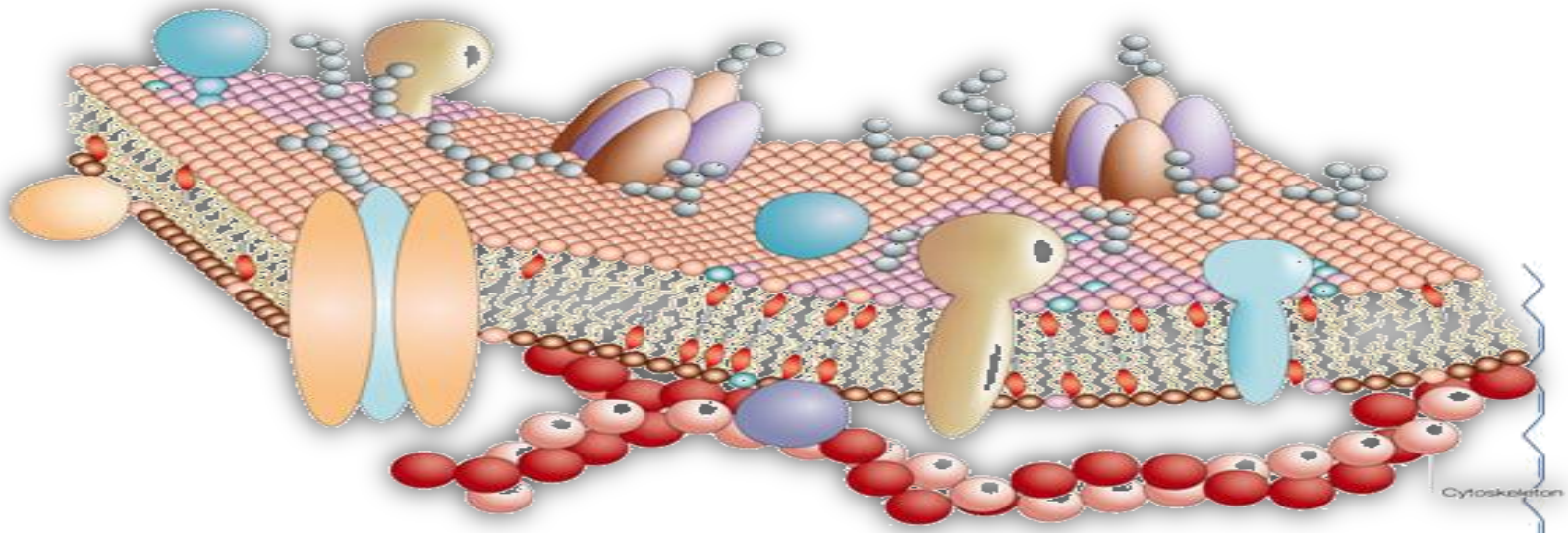
Trong số những chiến lược ngăn chặn đái tháo đường ở những thai kỳ nguy cơ cao, các chất tăng nhạy cảm với insulin như Metformin đã và đang được dùng trong nhiều thai kỳ với các kết quả trái chiều.

Một dạng chất làm tăng nhạy cảm insulin khác đang được sử dụng, chủ yếu trong hội chứng buồng trứng đa nang (PCOS) với mục tiêu làm giảm tình trạng cường insulin huyết tương và hồi phục chức năng buồng trứng, đó là **inositol**; được sử dụng dưới 2 dạng:

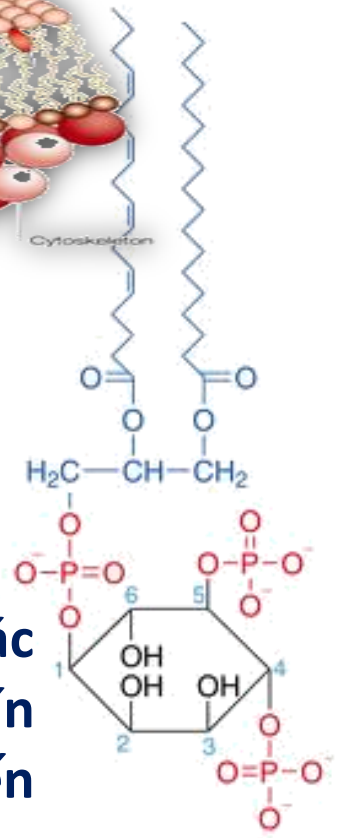
✓**D-chiroinositol isomer**

✓**Myo-inositol isomer**

Inositols trong tế bào



Các Phosphatidylinositol poly-phoshate lipids (PIP) là một nhóm các cấu trúc quan trọng của màng tế bào dựa trên tiền đề là myo-inositol



review article

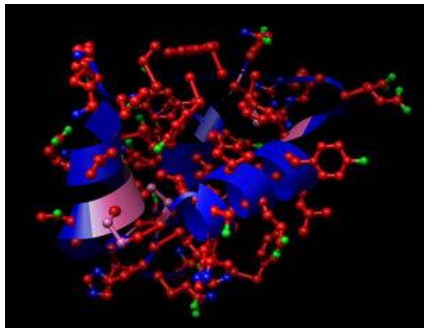
Nature **312**, 315 - 321 (22 November 1984); doi:10.1038/312315a0

Inositol trisphosphate, a novel second messenger in cellular signal transduction

MICHAEL J. BERRIDGE* & ROBIN F. IRVINE†

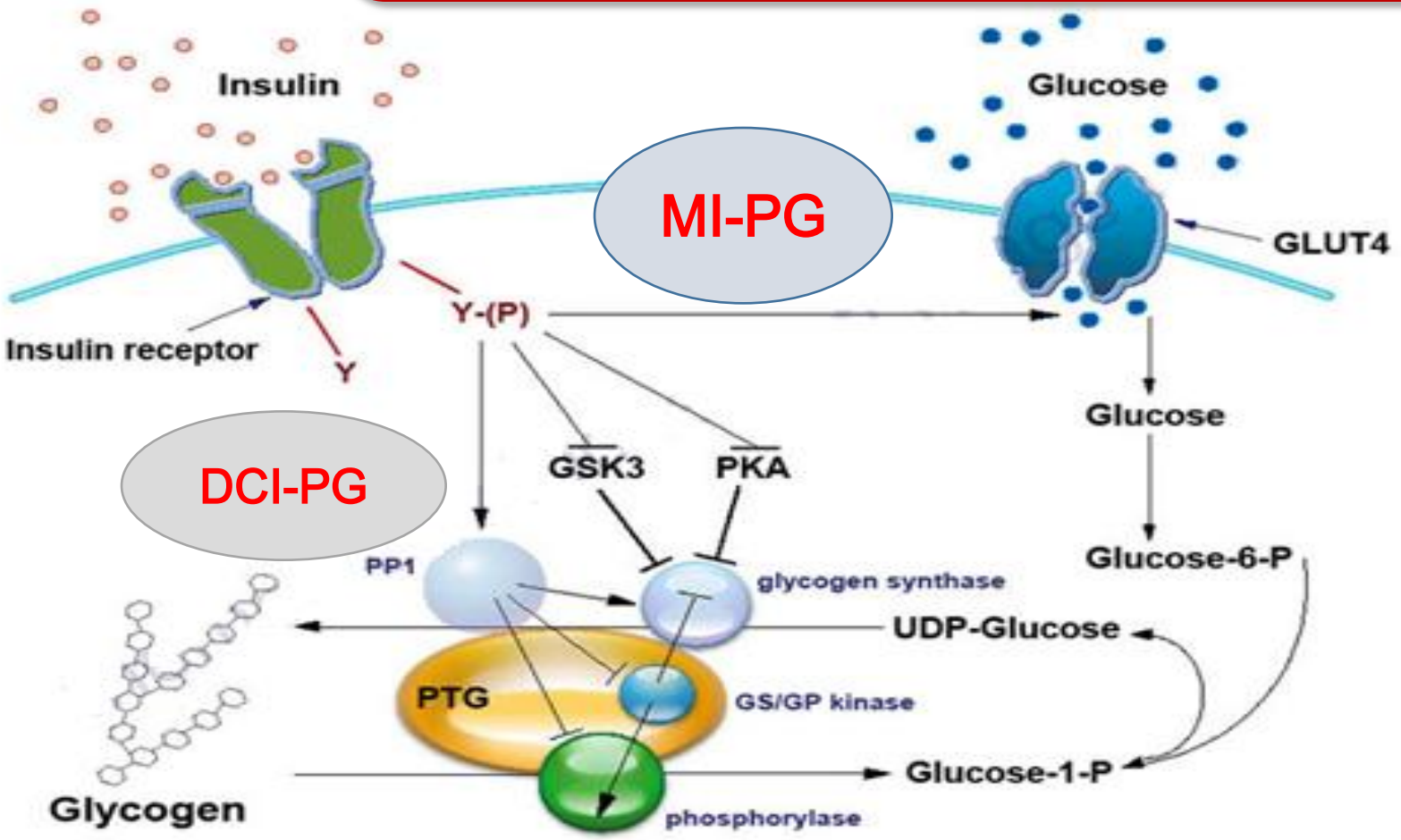
*AFRC Unit of Insect Neurophysiology and Pharmacology, Department of Zoology, University of Cambridge, Downing Street, Cambridge CB2 3EJ, UK
†Department of Biochemistry, AFRC Institute of Animal Physiology, Babraham, Cambridge CB2 4AT, UK

IP3 là phần lõi của các cấu trúc dẫn truyền tín hiệu thứ hai phổ biến nhất



Inositol & insulin

Sự gắn kết của insulin với receptor của nó điều hòa sự sản xuất các inositol-phosphoglycans trọng lượng phân tử thấp đóng vai trò như chất dẫn truyền tín hiệu thứ hai



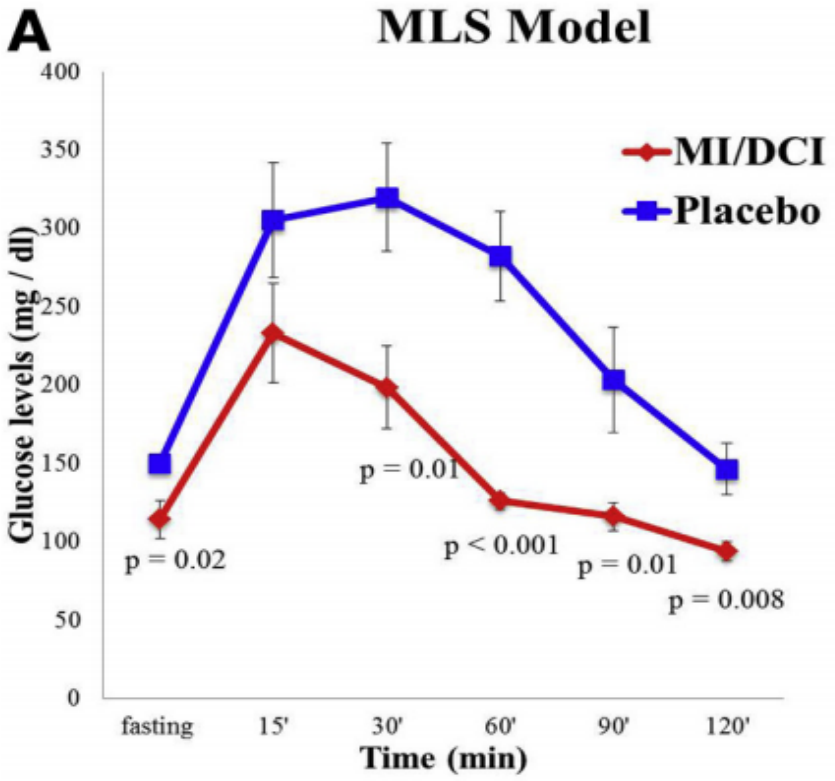
Những báo cáo gần đây ủng hộ vai trò của inositol trong các cơ chế kiểm soát đường huyết. Các nghiên cứu cho thấy có sự tăng nồng độ inositol-phosphoglycans trong nước tiểu của những thai phụ đái tháo đường thai kỳ, và nồng độ này tương quan thuận với đường huyết. Inositol phosphoglycans có thể đóng vai trò trong không những việc điều hòa đường huyết ,à còn trong phát triển thai nhi ở những thai kỳ có đái tháo đường.

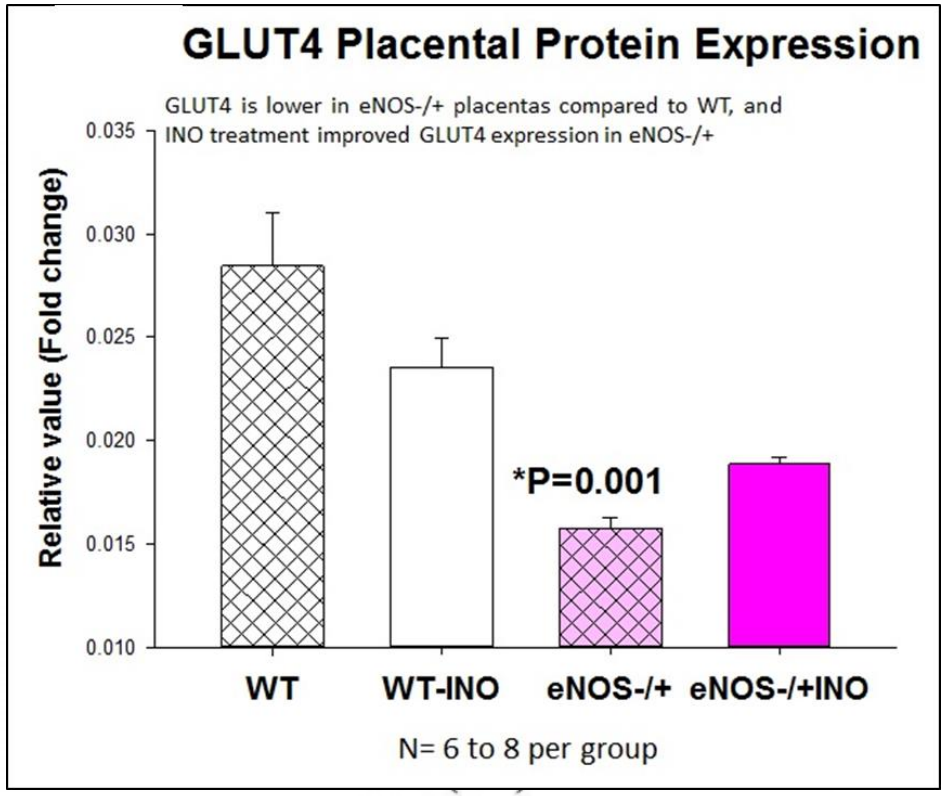
✓Myo-inositol có thể làm giảm đề kháng insulin khoảng 70% đối với phụ nữ mãn kinh có hội chứng chuyển hóa.

✓ Đề kháng insulin có thể được giảm đáng kể đối với thai phụ đái tháo đường thai kỳ.

✓ Ở những phụ nữ mang thai có tiền sử PCOS, sử dụng myo-inositol trong suốt thai kỳ có thể giảm tần suất đái tháo đường thai kỳ

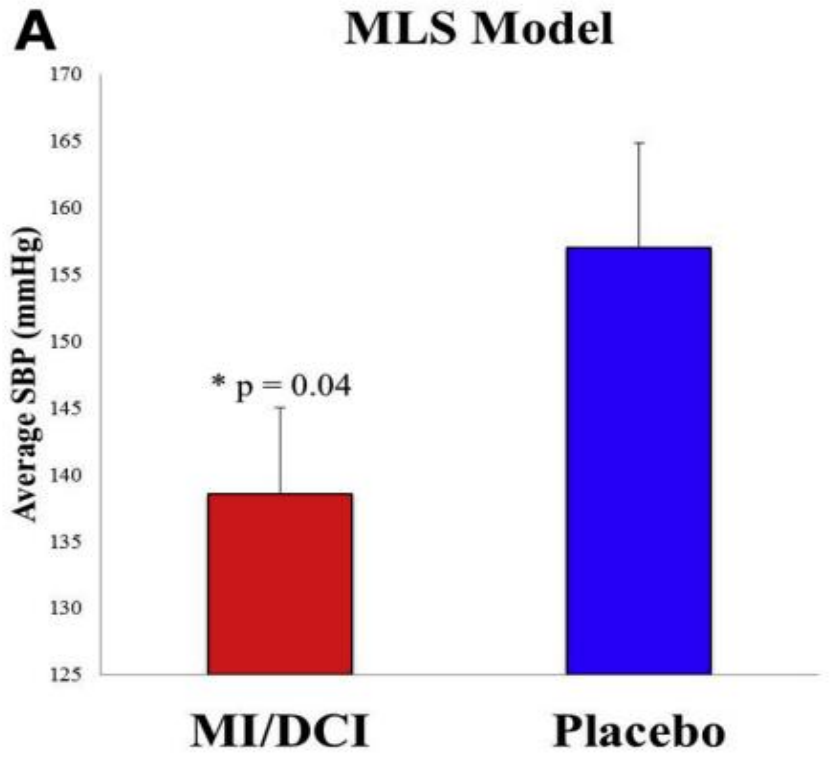
Glucose Tolerance Test (mg/dL) in MLS and obese pregnant mice

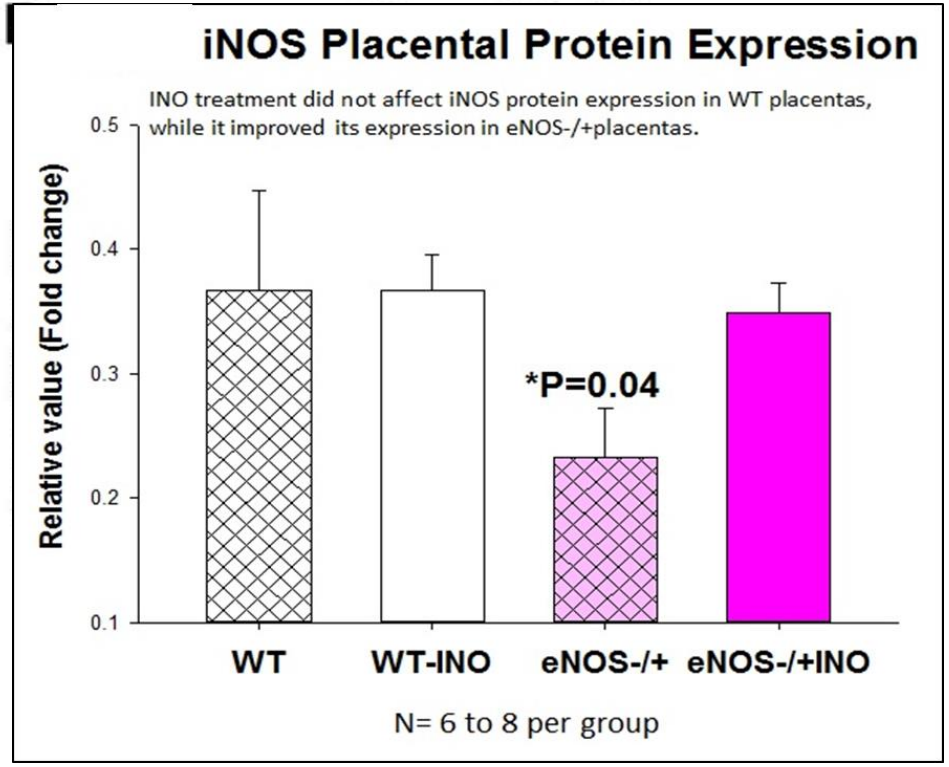




Ferrari F, Facchinetti F, Ontiveros AE, Roberts RP, Saade MM, Blackwell. SC, Sibai BM, Refuerzo JS, Longo M, The effect of combined Inositols supplementation on maternal metabolic profile in pregnancies complicated by metabolic syndrome and obesity, *American Journal of Obstetrics and Gynecology* (2016), doi: 10.1016/j.ajog.2016.05.038.

Average systolic blood pressure (mm Hg) in MLS and obese pregnant mice





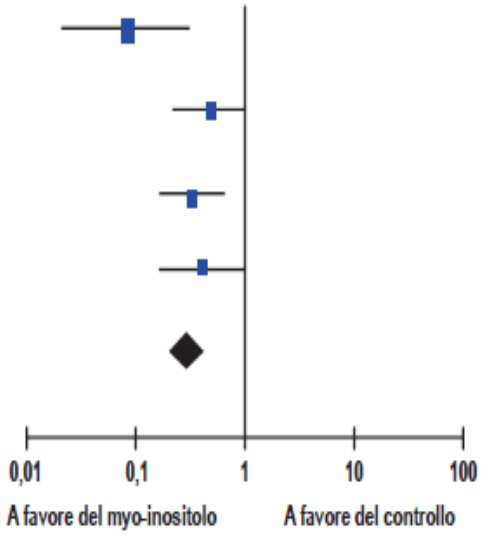
Ferrari F, Facchinetti F, Ontiveros AE, Roberts RP, Saade MM, Blackwell. SC, Sibai BM, Refuerzo JS, Longo M, The effect of combined Inositols supplementation on maternal metabolic profile in pregnancies complicated by metabolic syndrome and obesity, *American Journal of Obstetrics and Gynecology* (2016), doi: 10.1016/j.ajog.2016.05.038.

MYOINOSITOL: giảm tần suất đái tháo đường thai kỳ

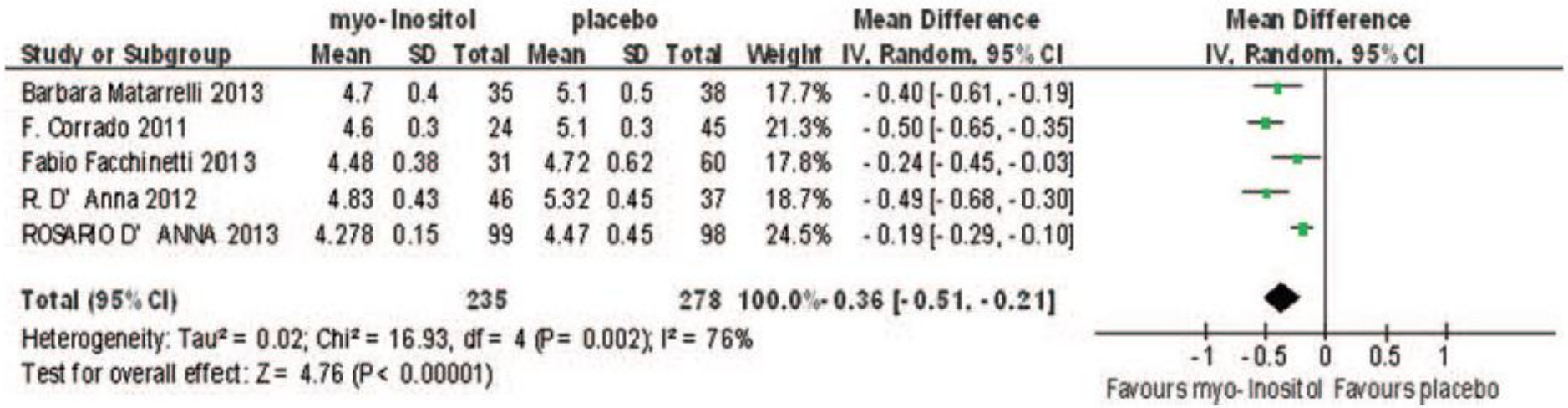
INCIDENZA DI DGM:

	MYO-INOSITOLO		CONTROLLO		RAPPORTO TRA I RISCHI	RAPPORTO TRA I RISCHI
Studio o sottogruppi	Eventi	Totale	Eventi	Totale	Peso	M-H, fissato, IC 95%
Barbara Matarrelli 2013	2	35	27	38	32,6%	0,08 [0,02; 0,31]
Fabio Facchinetti 2013	6	31	24	60	20,6%	0,48 [0,22; 1,06]
Rosario D'Anna 2012	8	46	20	37	27,9%	0,32 [0,16; 0,65]
Rosario D'Anna 2013	6	99	15	98	19,0%	0,40 [0,16; 0,98]
Totale IC 95%		**211**		**233**	**100%**	**0,29 [0,19; 0,44]**
Totale eventi	22		86			

Test per effetto complessivo: Z=5,72 (P<0,00001)



✓***Myo-Inositol giảm đáng kể tần suất đái tháo đường thai kỳ (- 70 %)***



Myo-Inositol cải thiện đáng kể dung nạp glucose

BẰNG CHỨNG LÂM SÀNG CHO VIỆC SỬ DỤNG INOSITOL TRONG THAI KỲ

- … cho MẸ

  - Kiểm soát đường huyết tốt hơn và giảm đề kháng insulin ở cả những phụ nữ cân nặng bình thường hay béo phì
  - Giảm đái tháo đương thai kỳ
  - Giảm tăng huyết áp
  - Giảm mổ lấy thai
  - Gia,r biến chứng trong chuyển dạ
  - Giảm nguy cơ đía tháo đường thật sự sau sinh

BẰNG CHỨNG LÂM SÀNG CHO VIỆC SỬ DỤNG INOSITOL TRONG THAI KỲ

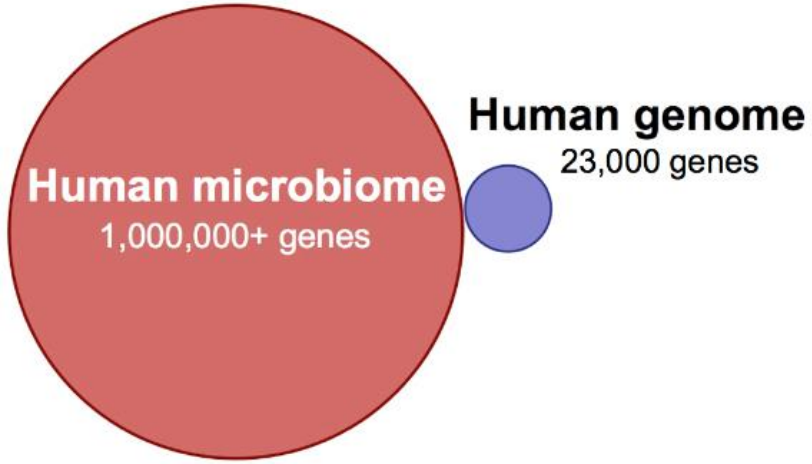
… cho THAI

- Các chỉ số tăng trưởng tốt hơn
- Giảm sinh non
- Giảm tỉ lệ nhập hồi sức sơ sinh
- Giảm hạ đường huyết sơ sinh
- Giảm tần suất mắc các bệnh không lây về sau (NCDs)

LỢI KHUẨN

Vi lợi khuẩn là gì?

- **Vi lợi khuẩn là những vi sinh vật sống cộng sinh trong cơ thể con người**
  - **Hiện diện ở tất cả các mô "hở" (khoang miệng, hô hấp, tiêu hóa, da, niệu dục**



- **Số lượng nhiều gấp 10 lần số lượng tế bào trong cơ thể người, lượng DNA nhiều gấp 100 lần**

BẰNG CHỨNG LÂM SÀNG CỦA VIỆC SỬ DỤNG LỢI KHUẨN ĐỐI VỚI ĐÁI THÁO ĐƯỜNG THAI KỲ

- Bổ sung Lactobacillosus rhamnosus HN001 từ đầu tam cá nguyệt 2 giảm tần suất đái tháo đường thai kỳ ở thai phụ >35 tuổi có tiền căn đái tháo đường ở thai kỳ (RR 0,31)

- (Wickens KL et al, Br J Nutr 2017)

Tác động của lợi khuẩn trên chuyển hóa Glucose và Đái tháo đường

Nghiên cứu	Đầu ra	Kết quả
Brantsaeter 2011	Tiền sản giật	Giảm nguy cơ tiền sản giật nặng (OR=0.79, 95% CI: 0.66–0.96) so với nhóm chứng
Laitinen 2009*	Đường huyết thai phụ	Giảm đáng kể (4.45 vs 4.6 mmol/L; p=0.025) so với giả dược
	Nồng độ insulin	Giảm đáng kể (7.55 vs 9.32 mU/l; p=0.032) so với giả dược
Luoto 2010*	Tần suất đái tháo đường thai kì	Giảm đáng kể (13% v. 36%; p=0.003) so với giả được
Ilmonen 2011*	Sự tích mỡ trung tâm tại thời điểm 6 tháng hậu sản	Giảm đáng kể (OR 0.30, 95% CI 0.11–0.85, p=0.023 adjusted for BMI) so với giả dược
Asemi 2011a**	C-reactive protein (hs-CRP)	Giảm đáng kể (10.44±1.56 to 7.44± 1.03 μg/ml; p=0.041) so với nhóm chứng
Asemi 2011b**	Lipid máu	Không có ý nghĩa thống kê
Asemi 2012**	Các chỉ dấu sinh học của stress oxy hóa	Không có ý nghĩa thống kê

- ✓Sự chuyển hóa đường cân bằng trong thai kỳ giảm nguy cơ mắc phải các biến chứng liên quan thai kỳ và mang đến nhiều lợi ích lâu dài về sức khỏe cho mẹ và thai.

- ✓Can thiệp điều chỉnh chế độ ăn kết hợp với lợi khuẩn cho thấy cải thiện chuyển hóa glucose và nhạy cảm với insulin một cách rõ rệt ở phụ nữ khỏe mạnh, cung cấp **bằng chứng lâm sàng đầu tiên về tác động qua lại chủ động giữa kí chủ và lợi khuẩn trong chuyển hóa glucose**.

- ✓Kết hợp điều chỉnh chế độ ăn và can thiệp lợi khuẩn với *L. rhamnosus GG* và *B. lactis Bb12* có thể điều hòa đường huyết và mang đến sự kiểm soát đường huyết tốt cho phụ nữ trong và sau thai kỳ.

Laitinen BJN 2009

KẾT LUẬN

- ✓ Không có hậu quả xấu nào liên quan đến lợi khuẩn được báo cáo
- ✓ Các nghiên cứu về lợi khuẩn còn nhiều hạn chế (chỉ có 6 RCTs, cỡ mẫu nhỏ, thời gian sử dụng và các dạng bào chế của lợi khuẩn trong các nghiên cứu cũng khác nhau)
- ✓ Các kết quả cho thấy các lợi ích hứa hẹn của việc bổ sung lợi khuẩn đối với các chỉ số đầu ra của đái tháo đường thai kỳ …

CHẤT CHỐNG OXY HÓA

Protection against oxidative stress

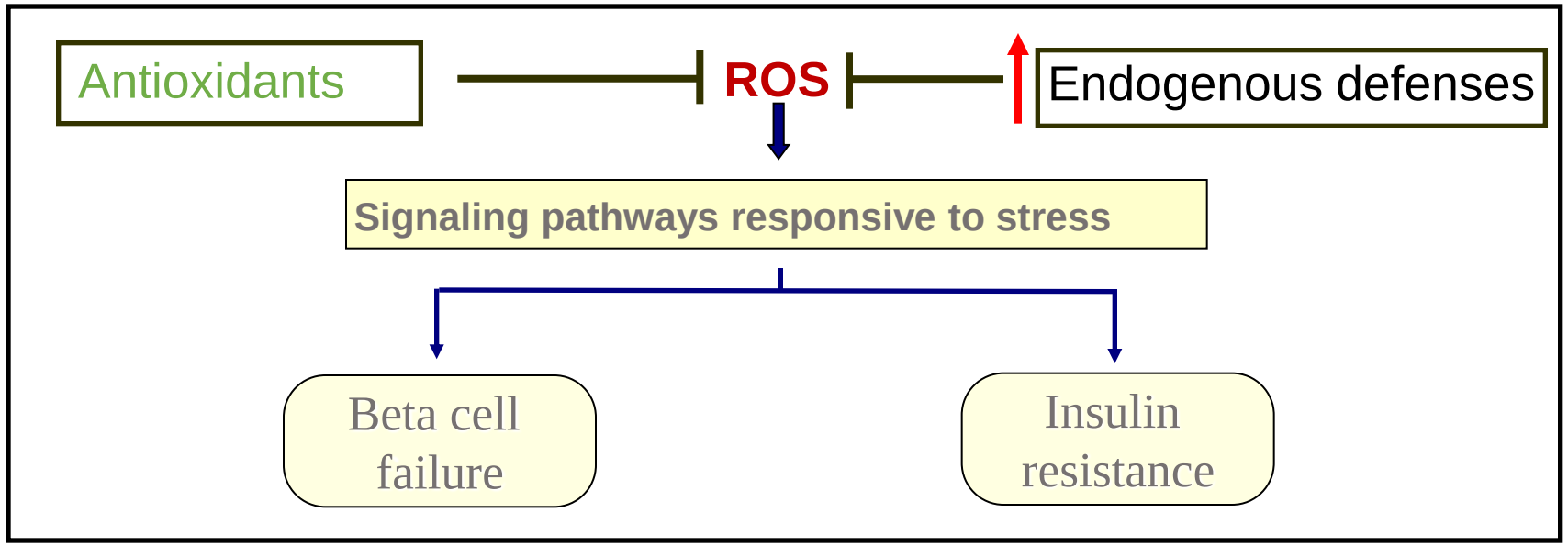
Strategies of protection against oxidative stress

1.- Antioxidant Supplementation

N- acetylcysteine (NAC), Vit. E, Vit. C, Lipoic acid

2.- Increase antioxidant defenses

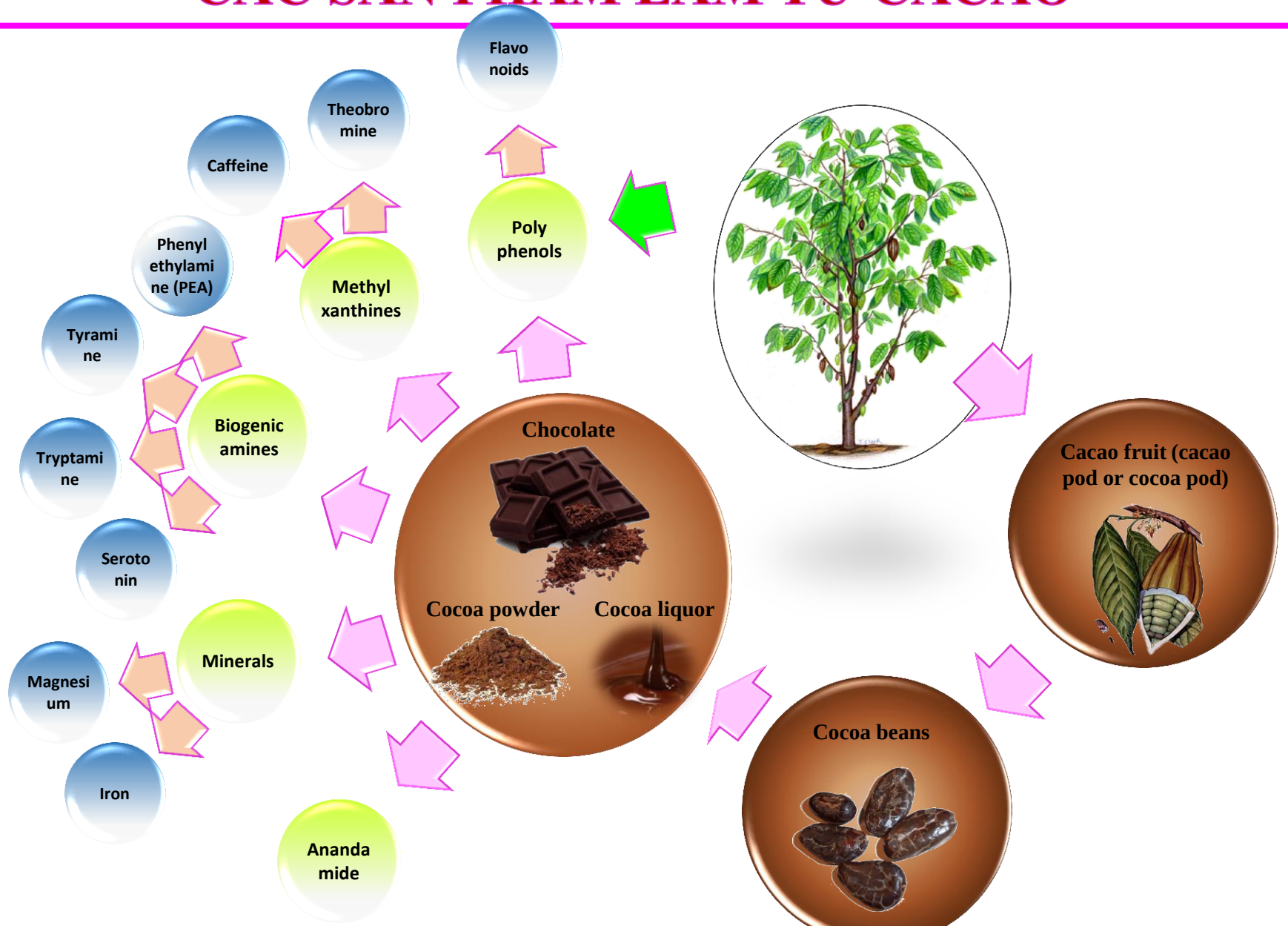
Overexpression of antioxidant enzymes



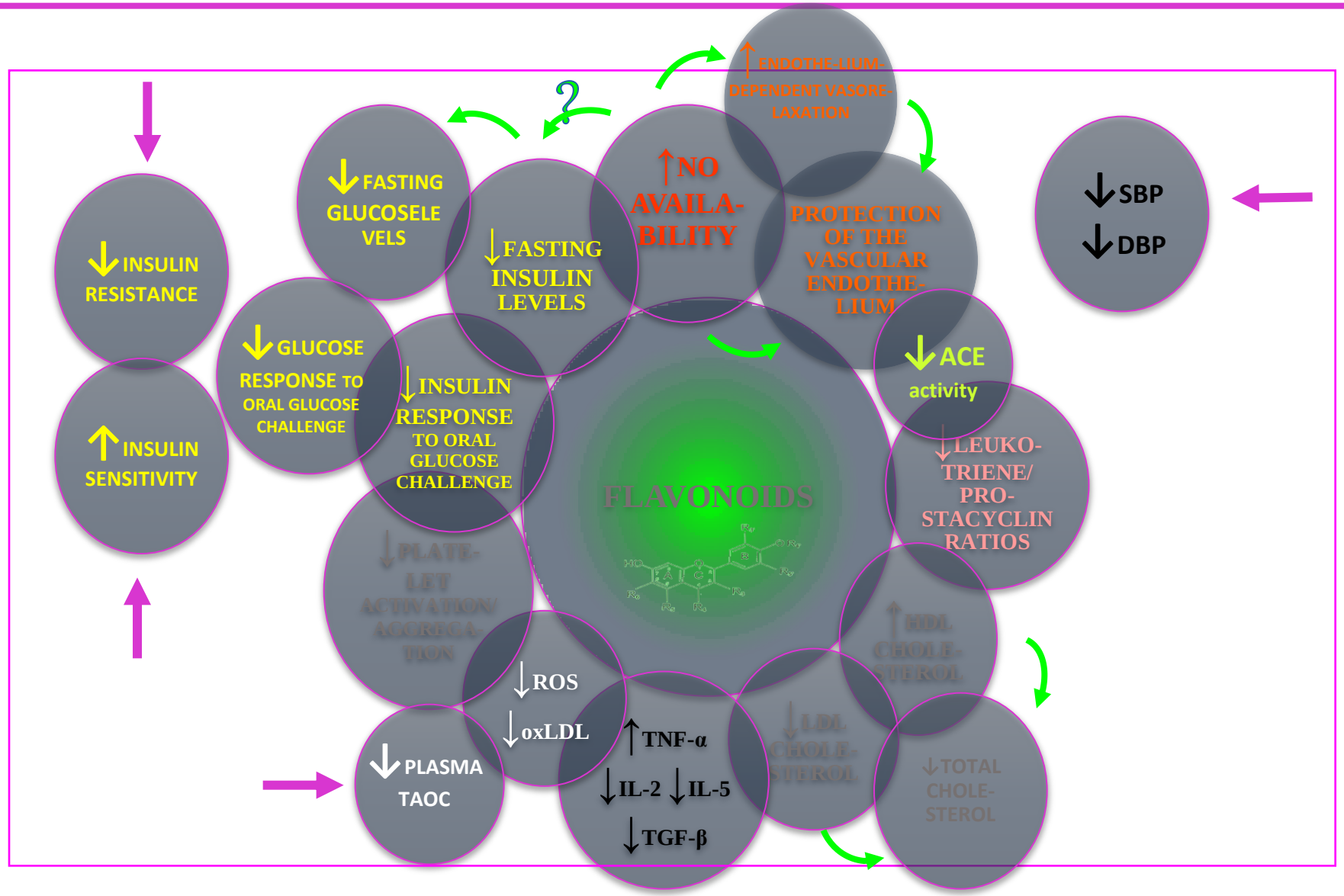
KHẢ NĂNG CHỐNG OXY HÓA

ORAC* units/ 100g	
Dark chocolate	13120
Milk chocolate	6700
Mận tím	5770
Các loại hạt	5715
Hạt dẻ	3300
Nho khô	2830
Bilberry	2400
Blackberry	2036
Bông cải	1770
Dâu	1540
Mận	949
*Khả năng hấp thụ các gốc Oxy	

CÁC CHẤT CÓ HOẠT TÍNH SINH HỌC TRONG CÁC SẢN PHẨM LÀM TỪ CACAO



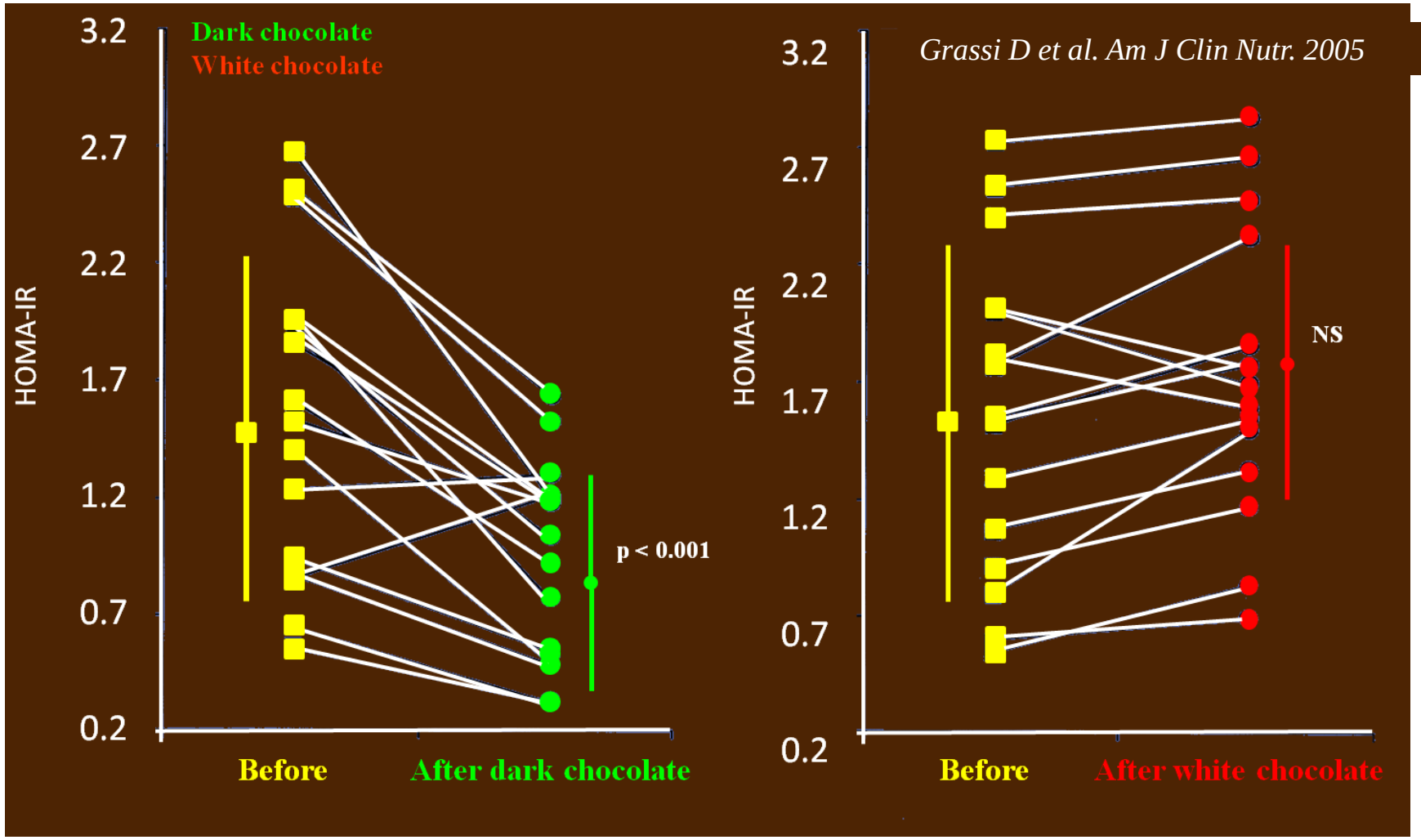
TÁC DỤNG SINH HỌC CỦA FLAVONOIDS TRONG CACAO



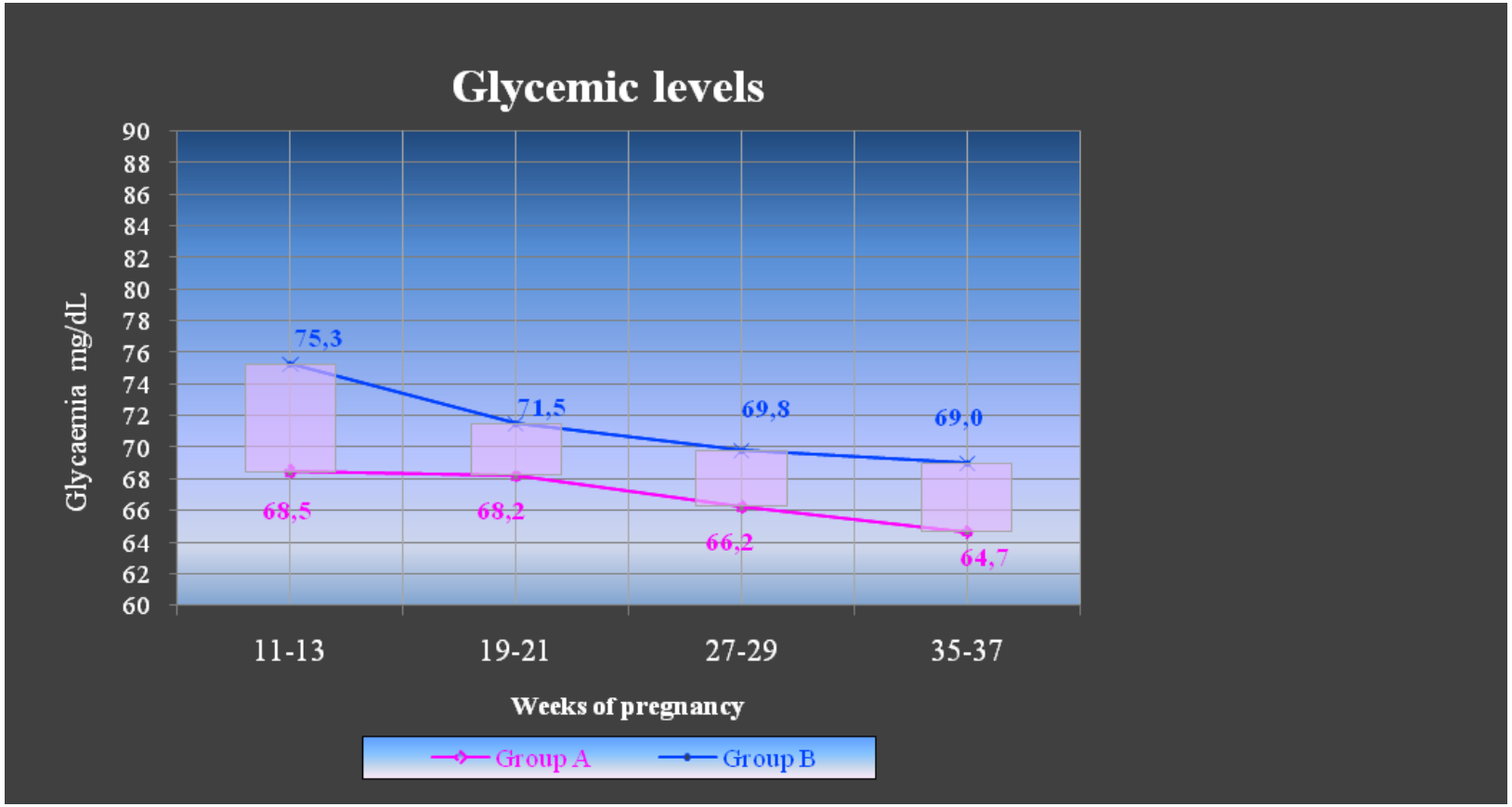
ACE: Angiotensin-Converting Enzyme; DBP: Diastolic Blood Pressure; HDL: High Density Lipoprotein; IL: Interleukin; LDL: Low Density Lipoprotein; oxLDL: oxidized LDL; SBP: Systolic Blood Pressure; TAOC: Total Antioxidant Capacity; TGF: Transforming Growth Factor; TNF: Tumor Necrosis Factor.

CHOCOLATE EFFECTS on HOMEOSTASIS MODEL ASSESSMENT OF INSULIN RESISTANCE (HOMA-IR)

in HEALTY SUBJECTS



Đường huyết



Group A: intervention group; Group B: control group
Statistically significant different averages ($p < 0.05$) according to Tukey's test

Di Renzo et al JMFNM 2012

KẾT LUẬN

Fetal or Maternal perspective?

KẾT LUẬN

DỰ BÁO : CÓ THỂ

Các markers đang được đánh giá thêm

DỰ PHÒNG: MỞ RA KHẢ NĂNG

Inositols, antioxidants and probiotics đang được đánh giá thêm

PREIS SCHOOL

Permanent International and European School in Perinatal, Neonatal and Reproductive Medicine

VFAP

GRAZIE

merci

gracias

thank you

谢谢

DZIĘKUJEMY

děkuji

תודה

tak

tack

どうも

obrigado

Баярлалаа

hvala

kiitos

choukrane

shokran

danke

kam

спасибо

고맙습니다 o 감사합니다.

köszönöm

ευχαριστώ

dhanyavad

blagodaram

www.preischool.com