

steroid induced dm

by Indah Sapta Wardani

Submission date: 26-May-2023 12:38AM (UTC-0500)

Submission ID: 2102218798

File name: document.pdf (345.91K)

Word count: 2687

Character count: 17155



TINJAUAN PUSTAKA — LITERATURE REVIEW

Steroid Induced Diabetes Mellitus

Indah Sapta Wardani^{1*}

¹ Fakultas Kedokteran Universitas Mataram/Rumah Sakit Universitas Mataram

*Korespondensi:
iswfk99@gmail.com

Abstrak

Glukokortikoid sampai saat ini sering digunakan sebagai terapi immunosupresan dan antiinflamasi pada berbagai kondisi medis. Selain memberikan manfaat secara klinis, glukokortikoid memiliki berbagai efek samping salah satunya terkait diabetes mellitus yang diinduksi steroid (SIDM). Diabetes mellitus yang diinduksi steroid dapat merupakan onset baru maupun merupakan suatu perburukan hiperglikemia pada pasien yang telah terdiagnosis DM sebelumnya. Hiperglikemia akut dan kronis akibat steroid dapat berdampak pada pemanjangan rawat inap, komplikasi infeksi, penurunan respon terapi dan peningkatan kematian. Tantangan mengelola diabetes mellitus yang diinduksi steroid sangat bervariasi. Pemahaman mengenai patofisiologi, faktor resiko, diagnosis dan terapi dapat menambah wawasan terkait tatalaksana komprehensif pada DM yang diinduksi steroid.

Kata kunci: diabetes yang diinduksi oleh steroid, glukokortikoid, hiperglikemia, tatalaksana

PENDAHULUAN

Terapi steroid khususnya glukokortikoid merupakan terapi penting dalam pengobatan dan profilaksis berbagai inflamasi akut dan kronis serta gangguan autoimun.¹ Penggunaan steroid dikaitkan dengan berbagai efek samping yang terbagi menjadi tiga kategori, yaitu: 1) Efek samping langsung termasuk terjadinya retensi cairan dan edema, penglihatan kabur, modulasi respon imun dan perkembangan hiperglikemia yang diinduksi steroid; 2) Efek samping khusus perkembangan nekrosis avaskular, katarak, glaukoma dan psikosis; 3) Efek samping yang mempengaruhi sistem endokrin dan memicu perkembangan penyakit tulang dislipidemia, obesitas dan supresi adrenal.² Glukokortikoid menurunkan sensitivitas insulin perifer, meningkatkan glukoneogenesis hati, memicu resistensi insulin pada tingkat metabolisme lipid dan jaringan adiposa, serta menghambat produksi dan sekresi insulin pankreas. Glukokortikoid memiliki resiko tertinggi untuk terjadinya hiperglikemia dan diabetes mellitus yang nyata.³⁻⁴

DEFINISI

Diabetes mellitus yang diinduksi steroid didefinisikan sebagai peningkatan abnormal glukosa darah yang berhubungan dengan penggunaan

glukokortikoid pada pasien dengan atau tanpa riwayat diabetes mellitus sebelumnya. Kriteria untuk mendiagnosis diabetes oleh American Diabetes Association adalah glukosa darah puasa 8 jam $\geq 7,0$ mmol/L (126 mg/dL), 2 jam pasca 75 gram tes toleransi glukosa oral (TTGO) $\geq 11,1$ mmol/L (200 mg/dL), HbA1c $\geq 6,5\%$ atau pada pasien dengan gejala hiperglikemik, glukosa plasma sewaktu $\geq 11,1$ mmol/L (200mg/dL).⁵

EPIDEMIOLOGI

Prevalensi hiperglikemia yang diinduksi steroid tergantung pada dosis, indikasi dan pengaturan penggunaan. Kondisi individu seperti usia, indeks massa tubuh dasar (BMI) dan riwayat keluarga diabetes diketahui berdampak pada resiko pengembangan SIHG. Data pengamatan yang lebih lama menunjukkan bahwa 2% dari insiden kasus diabetes pada populasi perawatan primer terkait dengan Terapi GC dan rasio peluang untuk munculnya diabetes baru.⁶ Sebuah meta-analisis meringkas studi di mana pasien tanpa riwayat diabetes sebelumnya yang menerima glukokortikoid sistemik menunjukkan tingkat kejadian hiperglikemia sebesar 32,3% dan selanjutnya 18,6% berkembang menjadi diabetes mellitus.⁷ Pada pasien yang menerima transplantasi organ padat dan terapi glukokortikoid, prevalensi



hiperglikemia antara 17% dan 32%.⁸⁻⁹ Pada populasi resiko tinggi yang menerima terapi sistemik dosis tinggi menunjukkan glukosa rata-rata dalam kisaran hiperglikemik (didefinisikan sebagai glukosa puasa ≥ 7 mmol/L atau ≥ 126 mg/dL).¹⁰ Steroid sistemik diketahui menyebabkan peningkatan resiko hiperglikemia. Selain itu, glukokortikoid yang digunakan secara topikal juga terkait dengan peningkatan resiko diabetes.¹¹

Diabetes onset baru setelah transplantasi (New onset diabetes after transplant/NODAT) digunakan untuk menggambarkan pasien dimana diabetes terjadi untuk pertama kalinya setelah transplantasi. Insiden NODAT cukup bervariasi akibat kurangnya keseragaman dalam definisi.¹² Populasi pasien setelah transplantasi organ padat bukan satu-satunya populasi yang diobati dengan glukokortikoid yang menyebabkan SIDM: 12,7% pasien lupus¹³, 14,7% pasien dengan penyakit pernapasan¹⁴ dan 23,5% pasien kusta¹⁵ menyebabkan diabetes setelah pengobatan dengan glukokortikoid. Selain itu, kelebihan produksi glukokortikoid endogen yang mengakibatkan sindrom Cushing sering dikaitkan dengan obesitas sentral, pengecilan otot, steatosis hati, hipertensi dan resistensi insulin.¹⁶

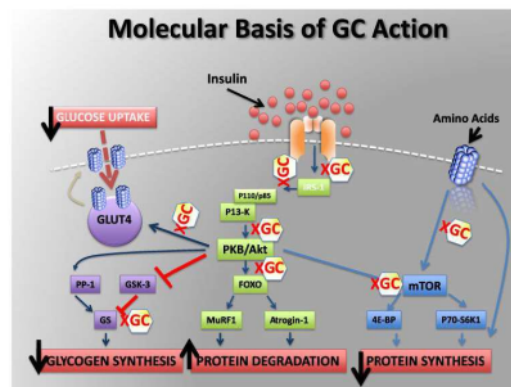
PATOFISIOLOGI

Efek glukokortikoid pada metabolisme glukosa kemungkinan merupakan hasil dari gangguan beberapa jalur termasuk disfungsi sel beta (sensitivitas terhadap glukosa dan kemampuan untuk melepaskan insulin) dan resistensi insulin di jaringan lain. Peran fungsi sel beta dan sensitivitas jaringan lain terhadap insulin mungkin berbeda tergantung pada apakah efek glukokortikoid akut atau kronis. Suatu studi membandingkan dosis tunggal akut prednisolon (75 mg) dengan 30 mg prednisolon setiap hari selama 15 hari. Pengobatan akut menghambat beberapa parameter fungsi sel beta. Sebaliknya, paparan glukokortikoid yang berkepanjangan menunjukkan pemulihan parsial fungsi sel beta tetapi toleransi glukosa juga terganggu, menunjukkan faktor tambahan penting dalam SIDM selain disfungsi sel beta.¹⁷

Selain lamanya paparan, potensi glukokortikoid merupakan faktor yang berperan dalam keparahan hiperglikemia pasca glukokortikoid. Penelitian yang

dilakukan Yasuda dkk. menunjukkan bahwa hidrokortison, deksametason dan prednison menghasilkan berbagai tingkat resistensi insulin berdasarkan penurunan afinitas pengikatan insulin daripada penurunan jumlah reseptor.¹⁸

Jalur sintesis glikogen dan degradasi serta sintesis protein yang dimediasi insulin secara langsung dipengaruhi oleh glukokortikoid (Gambar 1). Otot rangka bertanggung jawab atas sebagian besar ambilan glukosa yang dimediasi insulin. Insulin merekrut transporter glukosa GLUT4 ke permukaan sel yang memungkinkan pengambilan glukosa ke dalam sel. Glukokortikoid mengganggu penyerapan glukosa yang dimediasi insulin dengan secara langsung mengganggu komponen kaskade pensinyalan insulin, seperti glikogen sintase kinase-3, glikogen sintase dan translokasi GLUT4.¹⁹ Peningkatan degradasi protein dan penurunan sintesis protein disebabkan oleh penghambatan glukokortikoid dari kaskade reseptor pascainsulin yang melibatkan jalur PKB/Akt dan mTOR.



Gambar 1. Dasar molekular aksi glukokortikoid.

Faktor Resiko SIDM

Terdapat beberapa faktor resiko untuk diabetes yang diinduksi steroid selain dosis kumulatif dan durasi penggunaan steroid yang lama. Faktor resiko lainnya meliputi faktor resiko tradisional untuk diabetes tipe 2, antara lain usia yang lebih tua, riwayat keluarga, indeks massa tubuh yang tinggi dan gangguan toleransi glukosa.²⁰

Hubungan antara SIDM dengan riwayat keluarga diabetes sampai sekarang belum benar-benar jelas. Penelitian yang dilakukan oleh Simmon dkk, yang membandingkan demografi dan karakteristik klinis pasien dengan onset baru SIDM dengan diabetes



tipe 2 dengan dan tanpa pengobatan steroid. Orang-orang yang mengalami SIDM onset baru memiliki riwayat keluarga diabetes secara signifikan lebih rendah bila dibandingkan dengan individu dengan diabetes mellitus tipe 2 dan pengobatan glukokortikoid.²¹

Tatalaksana

Pengobatan SIDM yang optimal memerlukan tatalaksana yang berbeda dari diabetes yang tidak terkait steroid. Insulin sensitizer seperti metformin yang digunakan sebagai lini pertama pada DM tipe 2, tidak direkomendasikan untuk SIDM. Hal ini disebabkan adanya kontraindikasi relatif atau absolut pada penggunaan metformin yang meliputi mual/muntah, hipoksia, gangguan hati dan gangguan ginjal.

Antihiperqlikemik Oral

Dalam tatalaksana rawat jalan, beberapa obat hipoglikemik oral (OHO) memiliki potensi untuk meningkatkan kontrol glikemik dan mencegah atau menunda perkembangan hiperglikemia yang diinduksi steroid.²²⁻²³ Terdapat sedikit bukti yang menunjukkan efektivitas klinis penggunaan OHO untuk hiperglikemia di rumah sakit yang disebabkan oleh glukokortikoid.

Insulin sensitizer seperti metformin dan pioglitazone dapat digunakan untuk meningkatkan sensitivitas insulin dan mengurangi resistensi insulin.²⁴⁻²⁷ dan dapat dilanjutkan pada T2DM yang sudah ada sebelumnya kecuali ada kontraindikasi. Namun, pada pasien rawat inap, khususnya pada mereka yang sakit akut, rentan terhadap hipoksia atau cedera ginjal akut serta retensi cairan dapat membatasi penggunaan obat ini. Pioglitazone, membutuhkan waktu yang lebih lama untuk mencapai efek maksimal sehingga obat ini tidak efektif untuk digunakan pada hiperglikemia yang diinduksi steroid yang bersifat akut.

Insulin Secretagogues, merangsang produksi insulin endogen untuk mengatasi hiperglikemia ringan saat rawat inap, khususnya di pasien rawat inap yang tidak sakit parah dan yang memerlukan steroid kerja singkat sekali sehari pagi.²⁸ Namun, insulin secretagogues harus digunakan dengan hati-hati karena adanya peningkatan resiko

hipoglikemia terutama ketika dosis steroid dikurangi atau makan terlewat.

Profil efek samping yang aman dari incretin mimetik, seperti penghambat DPP4, dapat mendukung tatalaksana pada pasien rawat inap dengan SIDM. Obat ini menyebabkan penurunan glukosa akut secara moderat dan sebagian besar mereka sebagian besar digunakan sebagai tambahan terapi insulin.

Penggunaan agonis reseptor GLP1 memiliki efek merugikan gastrointestinal khususnya selama fase inisiasi yang membatasi penggunaan luasnya pada sakit akut.²⁹ Penggunaan sodium-glukosa co transporter-2 (SGLT2) inhibitor dapagliflozin terbukti aman pada pasien rawat inap penyakit paru obstruktif (PPOK) yang mengalami hiperglikemia yang diinduksi steroid.³⁰

OHO menjadi pilihan tatalaksana pada pasien rawat inap dengan penyakit stabil, tidak kritis dan kondisi hiperglikemia ringan. Pada kondisi hiperglikemia yang berat, insulin tetap menjadi pilihan pengobatan di rumah sakit sesuai pedoman manajemen diabetes rawat inap.³¹

Insulin

Efek hiperglikemik dari glukokortikoid yang berbeda akan berpengaruh pada profil farmakokinetik dari glukokortikoid tersebut. Oleh karena itu, terapi insulin yang dipilih pada SIDM harus mempertimbangkan terapi glukokortikoid yang digunakan, dosis saat ini, waktu dan interval pemberian glukokortikoid. Tabel di bawah menunjukkan farmakokinetik glukokortikoid yang tersedia berdasarkan literatur (Tabel 1). Pada Tabel 2 menunjukkan profil potensi peningkatan glukosa sesuai glukokortikoid yang diberikan.

Tabel 1. Kortikosteroid dan dosisnya, Kinetik steroid dan Potensi untuk memicu hiperglikemia

Glucocorticoids	Approximate Equivalent Dose (mg)	Plasma Peak Concentration (min/hrs)	Elimination Half-Life (hours)	Duration of Action (hours)	Hyperglycaemic Effects (hours)			
					Onset	Peak	Resolution	
Short-acting	Hydrocortisone	20	10	2	8-12	1	3	6
Intermediate-acting	Prednisolone	5	60-180	2.5	12-36	4	8	12-16
	Methylprednisolone	4	60	2.5	12-36	4	8	12-16
Long-acting	Dexamethasone	0.75	60-120	4	36-72	8	variable	24-36



DAFTAR PUSTAKA

Tabel 2. Ilustrasi skematik glukosteroid dan efeknya terhadap glikemia.

Glucocorticoids	Hyperglycaemic Effects (hours)	Glucose Profiles (GC Given Once Daily (9 a.m.))		Glucose Profiles (GC Given Twice Daily (9 a.m. and 3 p.m.))	
		Onset	Peak	Resolution	Onset
Short-acting Hydrocortisone	1	3	6		
Intermediate-acting Prednisolone Methylprednisolone	4	8	12-16		
	4	8	12-16		
Long-acting Dexamethasone	8	variable	24-36		n.a.

Obat dengan durasi Panjang biasanya diberikan satu kali per hari. Hal ini memungkinkan orang-orang dengan homeostasis glukosa normal. (X-aksis: waktu dalam sehari, Y-aksis: potensi efek pada glukosa)

Inisiasi glukokortikoid dapat menyebabkan hiperglikemia post-prandial dan pengurangan glukokortikoid dapat menyebabkan normalisasi kontrol glikemik. Terapi insulin kombinasi basal bolus tetap menjadi pilihan yang paling fleksibel untuk pasien dan mencakup tiga komponen: insulin basal, insulin prandial dan insulin faktor koreksi tambahan.³² Penggunaan konvensional insulin basal kerja lama dengan dosis tinggi dapat menyebabkan hipoglikemia nokturnal.³³

KESIMPULAN

Glukokortikoid sampai saat ini sering digunakan sebagai terapi immunosupresan dan antiinflamasi pada berbagai kondisi medis. Selain memberikan manfaat secara klinis, glukokortikoid memiliki berbagai efek samping salah satunya terkait diabetes melitus yang diinduksi steroid (SIDM). Diabetes mellitus yang diinduksi steroid dapat merupakan onset baru maupun merupakan suatu perburatan hiperglikemia pada pasien yang telah terdiagnosis DM sebelumnya. Tantangan mengelola diabetes mellitus yang diinduksi steroid sangat bervariasi. Pemahaman mengenai patofisiologi, faktor risiko, diagnosis dan terapi dapat menambah wawasan terkait tatalaksana komprehensif pada DM yang diinduksi steroid.

- Coutinho, A.E.; Chapman, K.E. The anti-inflammatory and immunosuppressive effects of glucocorticoids, recent developments and mechanistic insights. *Mol. Cell Endocrinol.* 2011, 335, 2–13. [CrossRef] [PubMed]
- Trence, D.L. Management of patients on chronic glucocorticoid therapy: An endocrine perspective. *Prim. Care* 2003, 30, 593–605. [CrossRef]
- van Raalte, D.H.; Diamant, M. Steroid diabetes: From mechanism to treatment? *Neth. J. Med.* 2014, 72, 62–72. [PubMed]
- Bonaventura, A.; Montecucco, F. Steroid-induced hyperglycemia: An underdiagnosed problem or clinical inertia? A narrative review. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2018, 139, 203–220. [CrossRef]
- Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 2012; 35(Suppl 1):S64–71. [PubMed 22187472]
- Gulliford, M.C.; Charlton, J.; Latinovic, R. Risk of diabetes associated with prescribed glucocorticoids in a large population. *Diabetes Care* 2006, 29, 2728–2729. [CrossRef]
- Liu, X.X.; Zhu, X.M.; Miao, Q.; Ye, H.Y.; Zhang, Z.Y.; Li, Y.M. Hyperglycemia induced by glucocorticoids in nondiabetic patients: A meta-analysis. *Ann. Nutr. Metab.* 2014, 65, 324–332. [CrossRef]
- Kwon, S.; Hermayer, K.L.; Hermayer, K. Glucocorticoid-induced hyperglycemia. *Am. J. Med. Sci.* 2013, 345, 274–277. [CrossRef]
- Tufton, N.; Ahmad, S.; Rolfe, C.; Rajkariar, R.; Byrne, C.; Chowdhury, T.A. New-onset diabetes after renal transplantation. *Diabet. Med.* 2014, 31, 1284–1292. [CrossRef]
- Stauber, M.N.; Aberer, F.; Oulhaj, A.; Mader, J.K.; Zebisch, A.; Pieber, T.R.; Neumeister, P.; Greinix, H.T.; Sill, H.; Sourij, H.; et al. Early Hyperglycemia after Initiation of Glucocorticoid Therapy Predicts Adverse Outcome in Patients with Acute Graft-versus-Host Disease. *Biol. Blood Marrow. Transplant.* 2017, 23, 1186–1192. [CrossRef]
- Andersen, Y.M.F.; Egeberg, A.; Ban, L.; Gran, S.; Williams, H.C.; Francis, N.A.; Knop, F.K.; Gislason, G.H.; Skov, L.; Thyssen, J.P. Association Between Topical Corticosteroid Use and Type 2 Diabetes in Two European Population-Based Adult Cohorts. *Diabetes Care* 2019, 42, 1095–1103. [CrossRef]
- Balla A, Chobanian M. New-onset diabetes after transplantation: a review of recent literature. *Curr Opin Organ Transplant.* 2009; 14:375–379. [PubMed: 19542891]
- Ha Y, Lee KH, Jung S, Lee SW, Lee SK, Park YB. Glucocorticoid-induced diabetes mellitus in patients with systemic lupus erythematosus treated with high-dose glucocorticoid therapy. *Lupus.* 2011; 20:1027–1034. [PubMed: 21659423]



14. Yates CJ, Fourlanos S, Hjelmæsaeth J, Colman PG, Cohnhey SJ. New-onset diabetes after kidney transplantation-changes and challenges. *Am J Transplant.* 2012; 12:820–828. [PubMed:22123607]
15. Papang R, John AS, Abraham S, Rao PS. A study of steroid-induced diabetes mellitus in leprosy. *Indian J Lepr.* 2009; 81:125–129. [PubMed: 20509340]
16. Mazziotti G, Gazzaruso C, Giustina A. Diabetes in Cushing syndrome: basic and clinical aspects. *Trends Endocrinol Metab.* 2011; 22:499–506. [PubMed: 21993190]
17. van Raalte DH, Nofrate V, Bunck MC, et al. Acute and 2-week exposure to prednisolone impair different aspects of beta-cell function in healthy men. *Eur J Endocrinol.* 2010; 162:729–735. [PubMed: 20124412]
18. Yasuda K, Hines E 3rd, Kitabchi AE. Hypercortisolism and insulin resistance: comparative effects of prednisone, hydrocortisone, and dexamethasone on insulin binding of human erythrocytes. *J Clin Endocrinol Metab.* 1982; 55:910–915. [PubMed: 6749880]
19. van Raalte DH, Ouwens DM, Diamant M. Novel insights into glucocorticoid-mediated diabetogenic effects: towards expansion of therapeutic options? *Eur J Clin Invest.* 2009; 39:81–93. [PubMed: 19200161]
20. Kim SY, Yoo CG, Lee CT, et al. Incidence and risk factors of steroid-induced diabetes in patients with respiratory disease. *J Korean Med Sci.* 2011; 26:264–267. [PubMed: 21286019]
21. Simmons LR, Molyneaux L, Yue DK, Chua EL. Steroid-induced diabetes: is it just unmasking of type 2 diabetes? *ISRN Endocrinol.* 2012; 2012:910905. [PubMed: 22830041]
22. van Genugten, R.E.; van Raalte, D.H.; Muskiet, M.H.; Heymans, M.W.; Pouwels, P.J.; Ouwens, D.M.; Mari, A.; Diamant, M. Does dipeptidyl peptidase-4 inhibition prevent the diabetogenic effects of glucocorticoids in men with the metabolic syndrome? A randomized controlled trial. *Eur. J. Endocrinol.* 2014, 170, 429–439. [CrossRef]
23. van Raalte, D.H.; van Genugten, R.E.; Linssen, M.M.; Ouwens, D.M.; Diamant, M. Glucagon-like peptide-1 receptor agonist treatment prevents glucocorticoid-induced glucose intolerance and islet-cell dysfunction in humans. *Diabetes Care* 2011, 34, 412–417. [CrossRef]
24. Seelig, E.; Meyer, S.; Timper, K.; Nigro, N.; Bally, M.; Pernicova, I.; Schuetz, P.; Müller, B.; Korbonits, M.; Christ-Crain, M. Metformin prevents metabolic side effects during systemic glucocorticoid treatment. *Eur. J. Endocrinol.* 2017, 176, 349–358. [CrossRef]
25. Willi, S.M.; Kennedy, A.; Brant, B.P.; Wallace, P.; Rogers, N.L.; Garvey, W.T. Effective use of thiazolidinediones for the treatment of glucocorticoid-induced diabetes. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2002, 58, 87–96. [CrossRef]
26. Pernicova, I.; Kelly, S.; Ajodha, S.; Sahdev, A.; Bestwick, J.P.; Gabrovská, P.; Akanle, O.; Ajjan, R.; Kola, B.; Stadler, M.; et al. Metformin to reduce metabolic complications and inflammation in patients on systemic glucocorticoid therapy: A randomised double-blind, placebo-controlled, proof-of-concept, phase 2 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020, 8, 278–291. [CrossRef]
27. He, J.; Xu, C.; Kuang, J.; Liu, Q.; Jiang, H.; Mo, L.; Geng, B.; Xu, G. Thiazolidinediones attenuate lipolysis and ameliorate dexamethasone-induced insulin resistance. *Metabolism* 2015, 64, 826–836. [CrossRef]
28. Roberts, A.; James, J.; Dhatariya, K.; Joint British Diabetes Societies for Inpatient, C. Management of hyperglycaemia and steroid (glucocorticoid) therapy: A guideline from the Joint British Diabetes Societies (JBDS) for Inpatient Care group. *Diabet. Med.* 2018, 35, 1011–1017. [CrossRef]
29. Suh, S.; Park, M.K. Glucocorticoid-Induced Diabetes Mellitus: An Important but Overlooked Problem. *Endocrinol. Metab.* 2017, 32, 180–189. [CrossRef]
30. Gerards, M.C.; Venema, G.E.; Patberg, K.W.; Kross, M.; Potter van Loon, B.J.; Hageman, I.M.G.; Sniijders, D.; Brandjes, D.P.M.; Hoekstra, J.B.L.; Vriesendorp, T.M.; et al. Dapagliflozin for prednisone-induced hyperglycaemia in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Diabetes Obes. Metab.* 2018, 20, 1306–1310. [CrossRef]
31. American Diabetes, A. 15. Diabetes Care in the Hospital: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care* 2021, 44, S211–S220. [CrossRef]
32. Oyer DS, Shah A, Bettenhausen S. How to manage steroid diabetes in the patient with cancer. *J Support Oncol.* 2006; 4(9):479–482. [PubMed: 17080737]
33. Burt MG, Roberts GW, Aguilar-Loza NR, Frith P, Stranks SN. Continuous monitoring of circadian glycaemic patterns in patients receiving prednisolone for COPD. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 96:1789–1796. [PubMed: 21411550]

steroid induced dm

GRADEMARK REPORT

FINAL GRADE

/0

GENERAL COMMENTS

Instructor

PAGE 1

PAGE 2

PAGE 3

PAGE 4

PAGE 5
