



Ospedale Evangelico
S. Carlo

***La gestione del diabete nel paziente
ricoverato in area Chirurgica***

Dott.D.Venuti

Il paziente chirurgico

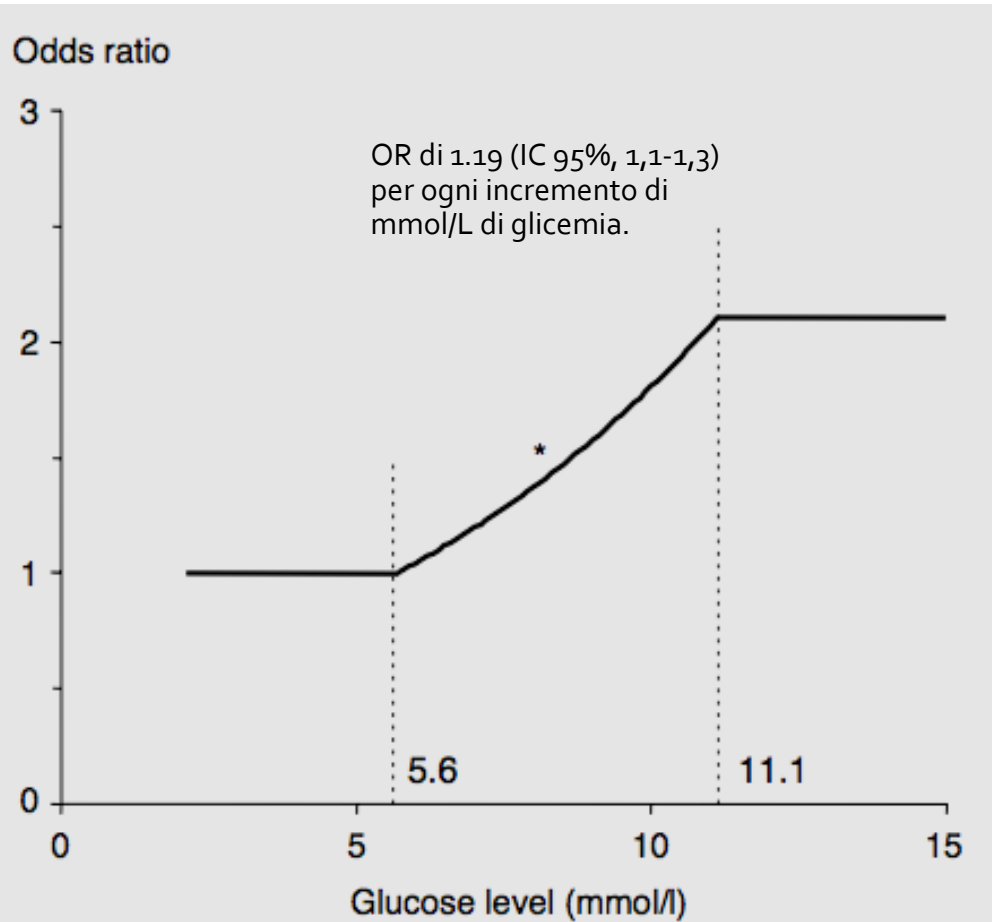


Diabete e chirurgia : il problema in numeri

- *It is estimated that a diabetic patient has a 50 percent chance of requiring surgery in his or her lifetime*
- *and the proportion of surgical patients who have diabetes is close to 20 percent*

Glicemia pre-operatoria e **chirurgia generale**:

Mortalità



Studio retrospettivo caso-controllo in pazienti sottoposti a **chirurgia elettiva non cardiaca o vascolare** (904 casi deceduti nei 30gg del ricovero e 1247 controlli),

I pazienti con glicemie tra 110-200mg/dl e quelli con >200mg/dl hanno un rischio di

- mortalità rispettivamente di 1.7 e 2.1 volte
- mortalità cardiovascolare di 3 e 4 volte aumentato

rispetto ai soggetti con glicemia <110mg/dl.

VALUTAZIONE PRE-OPERATORIA

- Tipo di diabete
- Complicazioni
- Compenso glucidico
- Episodi ipoglicemici
- Terapia in corso
- Tipo di chirurgia
- Tipo di anestesia



INDAGINI PRE-OPERATORIE

- ECG
- Funzione renale
- **HbA1C**

*There is also some suggestion that elevated A1C levels may predict a higher rate of postoperative infections. A retrospective cohort study of 490 diabetic men who underwent major non cardiac surgery in a VA setting found that a preoperative **A1C >7 percent** was associated with a small but significant increase in **postoperative infections** compared to those with A1C <7 .*

Baseline glucose levels can also help to stratify risk for postoperative wound infections. Elevated preoperative glucose levels (>200 mg/dL) were associated with deep wound infections in a case control study .

Paziente che si alimenta per os



Paziente che non si alimenta p os



Paziente con nutrizione parenterale



GENERAL GOALS OF GLYCEMIC CONTROL

The goals of perioperative diabetic management include:

- Maintenance of fluid and electrolyte balance
- Prevention of ketoacidosis
- Avoidance of marked hyperglycemia
- Avoidance of hypoglycemia

Type 2 diabetes treated with diet alone

- Generally, patients with type 2 diabetes managed by diet alone do not require any therapy perioperatively. Supplemental short-acting insulin (regular, lispro, aspart or glulisine) may be given as a subcutaneous sliding scale in patients whose glucose levels rise over the desired target .

Type 2 diabetes treated with oral hypoglycemic agents

- pz con buon compenso e semplici procedure chirurgiche proseguono terapia orale
- pz che presentano iperglicemia vengono trattati con insulina sc con schema sliding scale
- la terapia con ipoglicemizzanti orali viene ripresa quando il paziente riprende alimentazione p os.

Type 1 or insulin treated type 2 diabetes

- Generally patients who use insulin can continue with subcutaneous insulin perioperatively (rather than an insulin infusion) for procedures that are not long and complex.

Obiettivi del controllo glicemico nei pazienti ospedalizzati

- Pazienti **in situazione critica**, ricoverati in Terapia Intensiva, medica o chirurgica: valori glicemici **140-180 mg/dl**, in funzione del rischio stimato di ipoglicemia
(Livello della prova II, forza della raccomandazione B).
- Pazienti **in situazione non critica**: valori glicemici **pre-prandiali <140 mg/dl, post-prandiali <180 mg/dl**, se ottenibili senza rischi elevati di ipoglicemia
(Livello della prova II, forza della raccomandazione B).

The NEW ENGLAND JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

MARCH 26, 2009

VOL. 360 NO. 13

Intensive versus Conventional Glucose Control in Critically Ill Patients

The NICE-SUGAR Study Investigators*

CONCLUSIONS

In this large, international, randomized trial, we found that intensive glucose control increased mortality among adults in the ICU: a blood glucose target of 180 mg or less per deciliter resulted in lower mortality than did a target of 81 to 108 mg per deciliter. (ClinicalTrials.gov number, NCT00220987.)

N Engl J Med 2009;360:1283-97.

Raccomandazione 9: *La terapia insulinica deve essere adattata sino a raggiungere l'obiettivo glicemico pre-prandiale <140 mg/dl e post-prandiale <180 mg/dl.*

Punti chiave

- L'iperglicemia è di ***frequente riscontro*** tra i pazienti ospedalizzati con e senza precedente diagnosi di diabete.
- L'iperglicemia rappresenta un indicatore ***prognostico negativo*** nei pazienti critici e non critici.
- Il mantenimento di un controllo glicemico compreso tra ***140-180*** mg/dL ***migliora la prognosi*** nelle diverse situazioni cliniche del paziente iperglicemico ricoverato in ospedale.

Possibili scelte :

Terapia orale

Insulina sc



Insulina ev

“L’utilizzo dei principali farmaci ipoglicemizzanti orali (secretagoghi, biguanidi, tiazolidinedioni, incretinomimetici) presenta notevoli limitazioni in ambito ospedaliero.



- **Quando è possibile mantenere o adottare la terapia con ipoglicemizzanti orali (OAD)?**
- Quando il paziente è in condizioni cliniche stabili, ha una patologia acuta di modesta entità, si alimenta regolarmente, non ha insufficienza renale o epatica ed è in buon controllo glicemico.

Terapia ipoglicemizzante orale in ospedale : limiti e controindicazioni

SULFONILUREE

- Lunga durata di azione
- Ipoglicemia
- Scarsa flessibilità

METFORMINA

- Ipossia
- Ipoperfusione
- IRA
- Scarsa flessibilità
- Esami con mezzi di contrasto



GLITAZONICI

- Aumento volume intravascolare
- Scarsa flessibilità
- Latenza di azione

INCRETINOMIMETICI

- Scarsa esperienza
- Non sembrano esserci problemi di sicurezza
- Effetto su iperglicemia postprandiale (inappropriati per pazienti ospedalizzati)

Possibili scelte :

Terapia orale

Insulina sc

Insulina ev



1. Gestione dell'iperglicemia nel paziente acuto (non critico) in grado di alimentarsi, ricoverato per un evento acuto

Nel paziente acuto ricoverato la capacità di alimentarsi può essere compromessa, lo stato nutrizionale essere variabile, le condizioni cliniche instabili e lo stato di coscienza compromesso. Gli antidiabetici orali hanno, generalmente, lunga durata d'azione, il loro effetto sulla glicemia non è immediato e il dosaggio non è facilmente modificabile in rapporto alle necessità cliniche. Per tali motivi sono poco duttili e maneggevoli ed espongono il paziente al rischio di ipoglicemia o, all'opposto, di inerzia terapeutica. Tuttavia,

se le condizioni cliniche sono stabili e il paziente si alimenta regolarmente, è possibile mantenere o adottare la terapia con ipoglicemizzanti orali.

La terapia insulinica nel paziente acuto ospedalizzato iperglicemico offre maggiori garanzie di maneggevolezza, efficacia e sicurezza rispetto agli antidiabetici orali.

“La somministrazione di insulina è pertanto la terapia di scelta nel paziente diabetico ospedalizzato non stabilizzato”

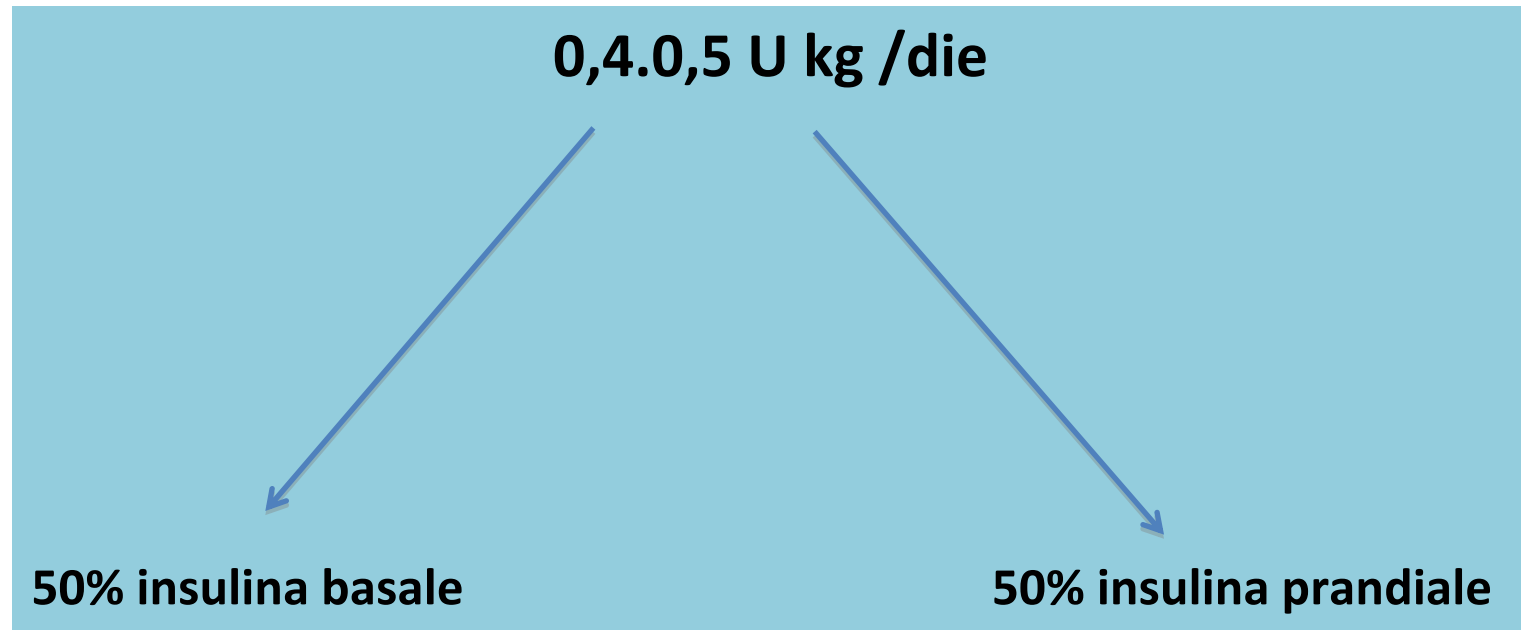
(LIVELLO DELLA PROVA VI - FORZA DELLARACCOMANDAZIONE B)



Raccomandazioni 4 e 5: Nei diabetici noti si raccomanda – di norma – di sospendere, al momento del ricovero, il trattamento con ipoglicemizzanti orali e di introdurre terapia insulinica. La terapia di scelta nel paziente ospedalizzato iperglicemico è l’insulina.

Raccomandazione 7: La terapia insulinica deve essere somministrata per via sottocutanea secondo uno schema programmato, tipo “basal-bolus” (3 analoghi rapidi ai pasti e – in base ai valori glicemici a digiuno – 1 analogo lento la sera o due volte al giorno) che deve essere accompagnato da un algoritmo di correzione.

Terapia insulinica



Schema di insulinizzazione basal-bolus



Basal (detemir o glargine)

Bolus (aspart-lispro-glulisina)

~0.5 U/Kg

~0.10 U/Kg ~0.20 U/Kg ~0.20 U/Kg

Bedtime
~50% DTI

Colazione
~10% DTI

Pranzo
~20% DTI

Cena
~20% DTI

➤ Eventuali boli di correzione

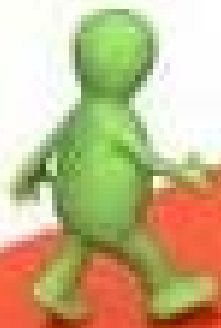
Aggiustamenti della dose pre pasto : insulina “correttiva”

Glicemia pre pasto (mg/dL):	Dosi aggiuntive di insulina per la correzione dell'iperglicemia (Unità)			
	<40 U/die	40-80 U/die	>80 U/die	individualizzata
<80	-1	-1	-2	
<80-129	0	0	0	
130-149	0	1	1	
150-199	1	1	2	
200-249	2	3	4	
250-299	3	5	7	
300-349	4	7	10	
>349	5	8	12	

Possibili scelte :

Terapia orale

Insulina sc



Insulina ev

LA TERAPIA INFUSIONALE: quando?

Indicazioni alla terapia insulinica infusionale nei diabetici o nei pz. con iperglicemia

<i>Indicazioni</i>	<i>Grado di evidenza</i>
Ketoacidosi diabetica e stato iperosmolare non chetoacidotico	A
IMA e shock cardiogeno	A
Pz. chirurgici critici che richiedono ventilazione meccanica	A
Periodo postoperatorio dopo cardiocirurgia	B
Trattamento pre / intra / e immediato post-operatorio in chirurgia generale	C
Titolazione del fabbisogno insulinico per iniziare o modificare lo schema insulinico s.c. nei pz. con DM tipo 1 e tipo 2	C
Trapianto	E
Ictus	E
Digiuno nei DM tipo 1	E
Iperglicemia non controllabile durante terapia con steroidi ad alte dosi	E

Indicazioni al trattamento mediante infusione endovenosa di insulina regolare

- Chetoacidosi diabetica e coma iperosmolare non chetosico.
- **Malattia critica ed altre patologie o processi patologici nei quali il controllo glicemico è considerato importante per l'ulteriore evoluzione della patologia.**
- **Trattamento peri-operatorio nella chirurgia maggiore, soprattutto in caso di interventi su cuore e di trapianti d'organo.**
- Iperglicemia esacerbata dal trattamento con glucocorticoidi ad alte dosi o nutrizione parenterale.

1. Gestione dell'iperglicemia nel paziente critico

Nelle situazioni di grave iperglicemia o di instabilità metabolica, **la terapia insulinica deve essere somministrata per via endovenosa continua secondo algoritmi predefiniti**, condivisi con tutto il personale sanitario (medici e infermieri). Gli algoritmi devono essere semplici, sicuri, facili da applicare, a prevalente gestione infermieristica, e devono tener conto del contesto assistenziale in cui si opera. La terapia insulinica endovenosa secondo algoritmi predefiniti garantisce un migliore controllo dell'iperglicemia, una maggiore stabilità glicemica e soprattutto riduce il rischio di ipoglicemia.

Raccomandazioni 12, 13, 14 e 15: Il protocollo per infusione di insulina va sempre applicato per **valori glicemici almeno superiori a 200 mg/dl e in caso di grave instabilità glicemica. Gli obiettivi glicemici nel paziente critico sono valori di glicemia compresi tra 140-180 mg/dl. Sono indispensabili accurati e frequenti controlli glicemici in accordo con il protocollo adottato. **L'algoritmo di infusione endovenosa d'insulina per le emergenze iperglicemiche nel paziente critico deve essere gestito prevalentemente dal personale infermieristico, su indicazione e supervisione del medico. Sono fondamentali coinvolgimento e motivazione degli infermieri di reparto in un programma formativo che consenta una gestione autonoma e responsabile dei protocolli.****

Scelta del protocollo di infusione di insulina e.v.

Per implementare un protocollo di trattamento insulinico in un determinato contesto clinico è importante:

- considerare le caratteristiche di ciascun ospedale,
- indicare quando iniziare il trattamento, la quantità di glucosio da somministrare e la dose o l'algoritmo di insulina iniziale,
- permettere l'adattamento alle richieste di ciascun paziente secondo la sensibilità individuale all'insulina ed includere sistemi di cambiamento della velocità di infusione prima che si verifichino variazioni importanti della glicemia,
- garantire la sicurezza del paziente attraverso il frequente monitoraggio della glicemia, l'utilizzo di velocità di infusione relativamente basse nel *range* di valori glicemici prossimi all'euglicemia, la scelta di obiettivi meno rigorosi e l'adozione delle misure per contrastare l'ipoglicemia.

Separate insulin and glucose intravenous solutions

- With this regimen, dextrose is administered at approximately 5 to 10 g of glucose/hour, and a separate insulin infusion is given using short-acting insulin. Most type 1 diabetes patients require an infusion at a rate of 1 to 2 units/hour, while more insulin resistant type 2 diabetes patients can require higher insulin rates.

Glucose insulin potassium infusion

- The glucose insulin potassium (GIK) drip is a single solution infusion that includes 500 mL of 10 percent dextrose, 10 mmol of potassium chloride and 15 U of short acting insulin.

Protocollo GIK (glucosio-insulina-potassio) semplificato

Glicemia (mg/dl)	Fluidi (flacone da 500 ml) Velocità di infusione 100 ml/ora	Insulina Ultrarapida Humalog o Apidra Unità in flac. Da 500 ml
<100	Sacca glucosata al 5% con Kcl (20 mmol)	2,5
101-200	Sacca glucosata al 5% con Kcl	5
201-300	Sacca glucosata al 5% con Kcl	10
>300	Sacca fisiologica con Kcl	15



Protocollo **GIK intensivo a due vie** semplificato per la somministrazione endovenosa di insulina a gestione infermieristica (Ospedale B. Ramazzini Carpi MO)

		1^a via e.v.: pompa-siringa contenente insulina rapida 50 UI/50 ml di fisiologica	Monitoraggio infermieristico	2^a via e.v.: sacca 500 ml di glucosata al 5% con potassio cloruro 0,3% (20 mmol) in pompa
Se la glicemia è	>500	Impostare la velocità di infusione della insulina a 5 ml/ora	Controllare la glicemia dopo 3 ore	Niente glucosata (rubinetto chiuso)
Se la glicemia è compresa	tra 400 e 500	Impostare la velocità di infusione della insulina a 4 ml/ora	Controllare la glicemia dopo 3 ore	Niente glucosata (rubinetto chiuso)
Se la glicemia è compresa	tra 300 e 400	Impostare la velocità di infusione della insulina a 3 ml/ora	Controllare la glicemia dopo 2 ore	Niente glucosata (rubinetto chiuso)
Se la glicemia è compresa	tra 250 e 300	Impostare la velocità di infusione della insulina a 2 ml/ora	Controllare la glicemia dopo 2 ore	Dare anche glucosata alla velocità di 30 ml/ora
Se la glicemia è compresa	tra 150 e 250	Impostare la velocità di infusione della insulina a 1 ml/ora	Controllare la glicemia dopo 2 ore	Dare anche glucosata alla velocità di 30 ml/ora
Se la glicemia è compresa	tra 110 e 150	Impostare la velocità di infusione della insulina a 0,5 ml/ora	Controllare la glicemia dopo 1 ora	Dare anche glucosata alla velocità di 60 ml/ora
Se la glicemia è compresa	<110	STOP INSULINA	Controllare la glicemia dopo 1 ora	Dare anche glucosata alla velocità di 60 ml/ora

TERAPIA INSULINICA IN POMPA SIRINGA

Siringa 50 cc.

50 U di insulina ad azione rapida

49 cc. Sol.fisiologica



Controllare glicemia ogni ora. Se > 180 mg/dl aumentare flusso 0,2-0,4 ml/h; se < 100 mg/dl ridurre il flusso di 0,2-0,4 ml/h; se ipoglicemia sospendere infusione fino a quando glicemia non è > 120 mg/dl e riprendere con 0,2-0,4 ml/h in meno

Quando la glicemia è stabilizzata tra 140-180 mg/dl controllare la glicemia ogni 4-6 ore

Protocollo di terapia insulinica infusoria secondo Markowitz



Soluzione fisiologica, da infondere secondo 4 algoritmi:

- 1. Soggetti con insulino sensibilità conservata**
- 2. Soggetti insulino resistenti**
- 3. Soggetti non controllati con l'algoritmo precedente**
- 4. Soggetti non controllati con l'algoritmo precedente**

In seconda via: infusione continua di sol. mista o glucosata 5% + KCl (40 mEq/l)
alla velocità di 100 ml/ora

Protocollo di Markowitz

Aspetti operativi:

- ✓ L'infusione di insulina è guidata dai livelli glicemici del paziente, determinati ogni ora fino a quando non sono stabili
- ✓ Se l'obiettivo non è raggiunto o se la glicemia non si riduce di almeno 60 mg/dl rispetto al valore precedente, il paziente passa all'algoritmo successivo
- ✓ Se la glicemia è < 70 mg/dl, il paziente passa all'algoritmo precedente
- ✓ Se la glicemia è stabile per 2 volte consecutive nel range desiderato, il monitoraggio può essere eseguito ogni 2 ore e quindi ogni 4 ore

(J.Clin.Endocrinol.Metab.88:2430-2437,2003)

Glicemia

Algoritmo (U/h di insulina)

	1	2	3	4
< 70	no	no	no	no
70-109	0.2	0.2	1	1.5
110-119	0.5	1	2	3
120-149	1	1.5	3	5
150-179	1.5	2	4	7
180-209	2	3	5	9
210-239	2	4	6	12
240-269	3	5	8	16
270-299	3	6	10	20
300-329	4	7	12	24
>300	4	8	14	28

Glicemia (mg/dl)	Algoritmo 1 (U/h)	Algoritmo 2 (U/h)	Algoritmo 3 (U/h)	Algoritmo 4 (U/h)
<70	No	No	No	No
70-109	0,2	0,5	1	1,5
110-119	0,5	1	2	3
120-149	1	1,5	3	5
150-179	1,5	2	4	7
180-209	2	3	5	9
240-269	3	5	8	12
270-299	3	6	10	16
300-329	4	7	12	20
330-359	4	8	14	24
>360	6	12	16	28



Misurazione della glicemia

- Paziente non critico che **si alimenta** regolarmente le determinazioni dovranno essere almeno pre-prandiali e al momento di coricarsi, con la possibilità di aggiungere controlli post-prandiali ed eventualmente notturni.
- Paziente non critico che **non si alimenta** si può orientativamente indicare una valutazione ogni 4-6 ore.
- In corso di **infusione insulinica** endovenosa continua, invece, il controllo dovrà essere più serrato, con determinazioni **ogni 1-2 ore**, secondo le necessità cliniche.

Long and complex procedures for type 1 or insulin treated type 2 diabetes

- Intravenous insulin is usually required for long and complex procedures (eg, coronary artery bypass graft, renal transplant, or prolonged neurosurgical operations). Studies comparing subcutaneous insulin administration versus intravenous infusion have found a marked increase in variability of the glucose concentration when using the subcutaneous route

Punti chiave

- • Il trattamento con insulina e.v. del paziente ospedalizzato è sempre indicato in caso di **instabilità metabolica**, quando si verificano importanti e brusche variazioni del fabbisogno insulinico, ed in presenza di possibile **ipoperfusione tissutale** che compromette l'efficacia della somministrazione s.c.
- • L'infusione e.v. di insulina regolare è il metodo più efficiente, sicuro e facile da gestire per il controllo della glicemia nel paziente ospedalizzato.
- • Nell'ambito dei vari protocolli di infusione di insulina, oltre a quello di Markovitz modificato, ne **esistono alcuni semplificati a completa gestione infermieristica** di provata efficacia e sicurezza

Protocollo di prevenzione e gestione dell'ipoglicemia

Ipoglicemia clinica

- **Grado lieve** : sono presenti solamente sintomi neurogenici (come tremori, palpitazione e sudorazione) e l'individuo è può essere in grado di autogestire il problema.
- **Grado moderato**: ai sintomi precedenti si aggiungono sintomi neuroglicopenici (come confusione, debolezza),e l'individuo può essere ancora in grado di autogestire il problema.
- **Grado grave**: l'individuo presenta uno stato di coscienza alterato e necessita dell'aiuto o della cura di terzi per risolvere l'ipoglicemia.

Standard di Cura Italiani 2010

Fattori favorenti l'ipoglicemia

- **Riduzione dell'apporto calorico**
- **L'emesi**
- **La riduzione dell'infusione ev di glucosio**
- **Interruzione imprevista dell'alimentazione enterale o parenterale**
- **Rapida riduzione della dose di corticosteroidi**
- **Alterazione della capacità di riportare correttamente i sintomi.**



Protocollo di prevenzione e gestione dell'ipoglicemia

- Per ogni paziente **deve essere definito un programma di trattamento dell'ipoglicemia**. Gli episodi occorsi durante il ricovero ospedaliero devono essere registrati sulla cartella clinica.

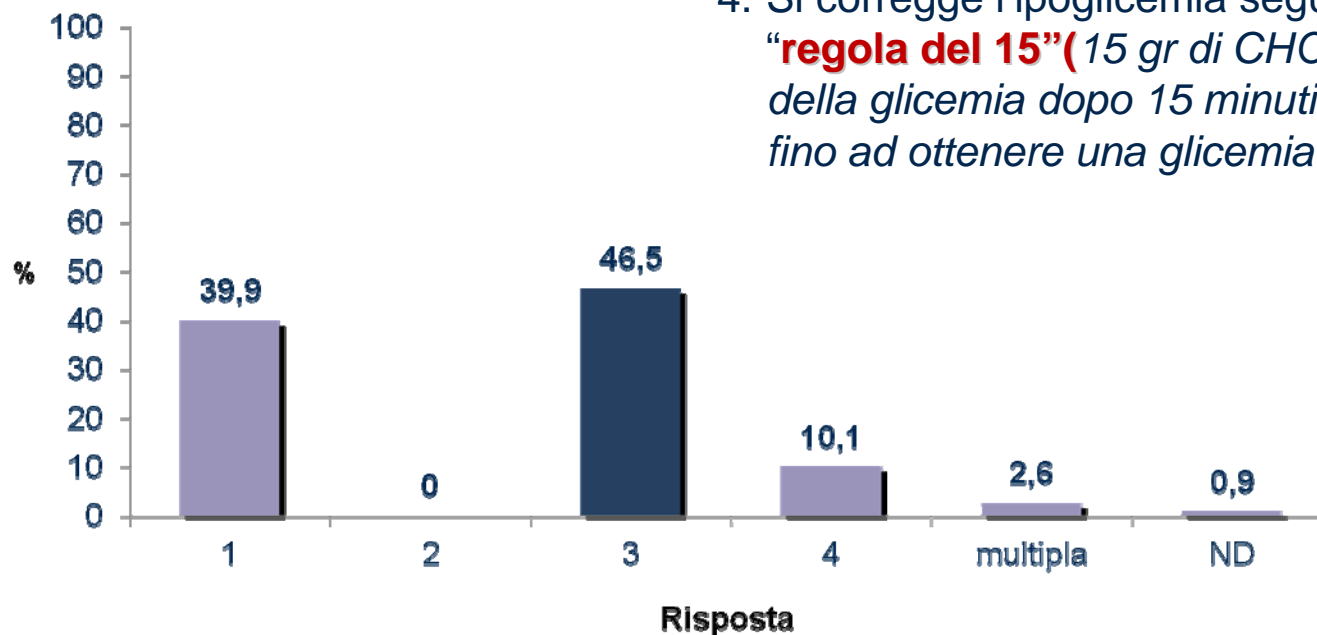
(Livello della prova VI, Forza della Raccomandazione B)

- In alcune situazioni cliniche a elevato rischio di ipoglicemia è opportuno un innalzamento degli obiettivi glicemici.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

In caso di ipoglicemia sintomatica con paziente vigile (n=660)

1. Viene chiamato il medico di guardia
2. Viene chiamato lo specialista diabetologo
3. Si corregge l'ipoglicemia e si informa il medico di reparto
4. Si corregge l'ipoglicemia seguendo la **“regola del 15”** (15 gr di CHO e controllo della glicemia dopo 15 minuti, da ripetere fino ad ottenere una glicemia >100 mg/dl)



Trattamento dell'ipoglicemia lieve – moderata

- **“Regola del 15”** : somministrare **15 g** di carboidrati (preferibilmente glucosio in tavolette o saccarosio in grani o sciolto in acqua o 125 ml di una bibita zuccherata o di un succo di frutta), rivalutando la glicemia dopo **15 minuti** e ripetendo il trattamento con **altri 15 g** di carboidrati sino a che la glicemia non risulti superiore a 100 mg/dl (2).
- L'effetto del trattamento sull'ipoglicemia può essere solo temporaneo. Pertanto la glicemia deve essere **misurata ogni 15 minuti, fino al riscontro di almeno due valori normali.**

Ipoglicemia strumentale

Se il soggetto è in terapia con farmaci ipoglicemizzanti e non è sintomatico ripetere il test

Se il paziente è cosciente , anche asintomatico con conferma al secondo test, ed è in grado di assumere alimenti **per os far assumere 15 o 20 grammi di CHO semplici. (1 succo di frutta, 15 o 20 gr zucchero in un po' d'acqua)**

Trattamento dell'ipoglicemia lieve – moderata

- **Richiede l'ingestione di cibi contenenti zuccheri semplici, che permettono una più facile quantificazione e un assorbimento più rapido.**
- **15 g di glucosio producono un incremento della glicemia all'incirca di 38 mg/dl a 20 minuti (3).**

Trattamento dell'ipoglicemia grave

- Richiede l'assistenza di terzi per un trattamento per via sistemica, in quanto l'individuo non è in grado di assumere nulla per bocca .
- Il glucosio ev in **soluzioni ipertoniche (dal 20 al 33%)** è il trattamento di scelta delle ipoglicemie gravi in presenza di accesso venoso.

Qualora questo non sia disponibile è indicato l'utilizzo di glucagone per via intramuscolare o sottocutanea.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)



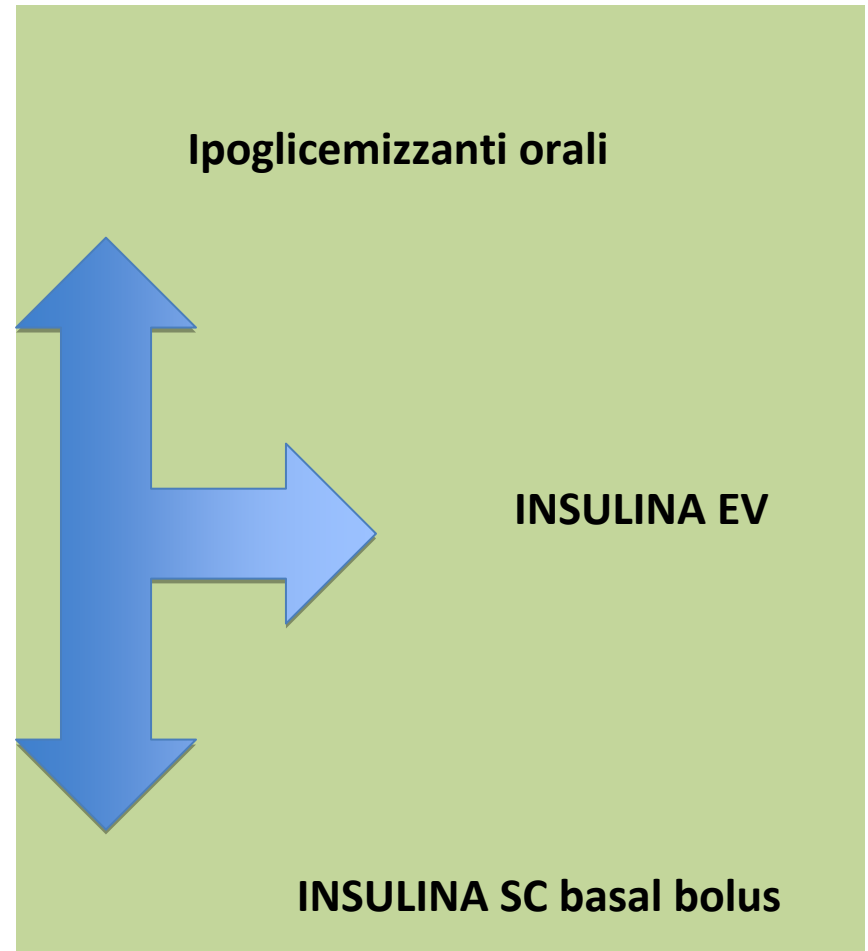
**Protocollo di passaggio
dalla terapia insulinica parenterale alla
terapia sottocutanea**



- Il passaggio dalla somministrazione endovenosa dell'insulina a quella sottocute è tanto importante nella gestione dell'iperglicemia in corso di ospedalizzazione quanto l'inizio dell'infusione insulinica.
- La vita media dell'insulina e.v. è di 4-5 minuti, l'azione biologica è di circa 20 minuti ed a 30-60 minuti i livelli plasmatici risultano indosabili; pertanto, per ottenere valori di insulina plasmatica adeguati ed evitare l'iperglicemia è fondamentale mantenere l'infusione e.v. per almeno 2 ore dopo somministrazione dell'insulina s.c ad azione rapida o per almeno 2 – 4 ore dopo insulina NPH, NPL, glargine o detemir.
- La stima della dose iniziale di insulina s.c. va preferibilmente effettuata sulla base delle richieste insuliniche delle ultime 4-8 ore del trattamento insulinico e.v.
- Sebbene non siano disponibili dati conclusivi, si raccomanda solitamente di iniziare somministrando il 50-100% della dose stimata come necessaria.

Riassunto !

- Diabete : la diagnosi ,il monitoraggio
- Terapie domiciliari
- Compenso glucidico
funzione epatica
funzione renale
- Stabilita' clinica
- Alimentazione



Cosa ci serve....

- Pompa siringa per infusione continua
- Algoritmi somministrazione / correzione
- Tabelle per correzione glicemia in corso terapia insulina sc
- Protocollo gestione ipoglicemia



Cosa è indispensabile....

