

# MEDICINA INTERNA

## **SÍNDROME DE INSULINORRESISTENCIA O SÍNDROME METABÓLICO**

### **EXPERTOS DE VALIDACIÓN INTERNA (Autores)**

**Dr. Raúl Orlando Calderín Bouza**

Especialista de II Grado de Medicina Interna. Profesor Auxiliar.

**Dr. Miguel Ángel Yanes Quesada**

Especialista de II Grado en Medicina Interna. Profesor Auxiliar.

**Dra. Mercedes A. Rodríguez Ravelo**

Especialista de I Grado en Medicina General Integral. Especialista de I Grado en Laboratorio Clínico. Instructor

### **EXPERTOS DE VALIDACIÓN EXTERNA**

**MsC. Dr. Marcos Albert Cabrera**

Especialista de II Grado de Medicina Interna. Máster en investigaciones de aterosclerosis. Policlínico 15 y 18. Nuevo Vedado. La Habana. Cuba.

**Dr. Kenia Rodríguez Martínez**

Especialista de II Grado en Endocrinología. Profesora Auxiliar. Jefe del Servicio de Endocrinología del Hospital Hermanos Ameijeiras. La Habana. Cuba.

**Dr. Néstor Lorenzo González Cruz**

Especialista de II Grado en Medicina Interna. Profesor Auxiliar. Policlínico 9 Abril Lawton. La Habana. Cuba.

**Servicio de Medicina Interna**[medint@hha.sld.cu](mailto:medint@hha.sld.cu)

Teléfono: 876-1484

Actualización: febrero 2012

**DEFINICIÓN**

El Síndrome de Insulinorresistencia (SIR) o Síndrome Metabólico (SM), describe un grupo de anormalidades clínicas relacionadas, que ocurren más comúnmente en sujetos con insulinorresistencia (IR) e hiperinsulinemia compensatoria asociado a un estado inflamatorio crónico y de disfunción endotelial, de evolución continua y progresiva, que confiere al paciente predisposición de riesgo metabólico para desarrollar prediabetes y diabetes mellitus tipo 2 (DM2), y riesgo ateroesclerótico que se expresa en la asociación a enfermedad cardiovascular y enfermedad cerebrovascular, con una morbilidad y mortalidad cardiovascular secundario a el acelerado proceso de la aterosclerosis elevada. (Calderín, 2006; Graham, 2008; Gotto, 2006; Isomaa, 2001; Bansilal, 2007; Yanes Quesada y Calderín, 2008; Ochoa y Calderín, 2011)

Su mejor definición es la de SIR y no SM ya que el denominador común es la IR y la hiperinsulinemia compensatoria, que si bien no explica todo el clúster o agrupamiento del síndrome, si explica la mayoría de ellos. La IR se define como la disminución de la capacidad de la insulina para ejercer sus acciones biológicas en los órganos diana, (músculo esquelético, el hígado, el tejido adiposo). (Calderín, 2006; Bloomgarden, 2006)

La IR es una variable biológica continua, además, es un marcador y factor de riesgo cardiovascular (FRCV) independiente, y su presencia conjuntamente con la del SIR en un paciente, incrementa el riesgo cardiovascular y el de desarrollar prediabetes y DM2, constituyendo una verdadera epidemia después del descenso del punto de corte de la glucemia de ayunas, de 6,1 a 5,6 mmol/L, aumentando la prevalencia de pacientes con glucemia en ayunas alterada (GAA) (Kim y Reaven, 2008; Calderín, 2007, Cabrá, 2008; Bloomgarden, 2006; Calderín, 2005; Rydén, 2007; American Diabetes Association, 2010, [Calderín, 2011](#)).

**CRITERIOS DIAGNÓSTICOS** (basada de la Clasificación de la OMS, 1999) **Presencia de una de estas situaciones:** (Alberti, 1998)

- Glucemia en ayunas alterada (GAA), tolerancia a la glucosa alterada (TGA) y/o DM2 o IR + dos criterios de los 3 que se reflejan a continuación en mujeres (M) y en hombres (H) respectivamente:
  - IMC > 30 kg/m<sup>2</sup> o Índice Cintura-Cadera > 0,85 (mujer), > 0,9 (varones)
  - Triglicéridos = 1,7 mmol o HDL-c < 0,9 mmol (mujer); < 1,0 (varon)
  - TA = 140/ 90 mmHg.

#### **Criterios de Insulinorresistencia (IR)**

- Índice **HOMA** ≥ 3.2 es criterio de IR. (Calderín, 2007)

Se estima por el cálculo del índice **HOMA** (Homeostatic model assessment):

$\text{HOMA} = \frac{\text{Glicemia en ayunas mmol/L} \times \text{insulinemia en ayunas } (\mu\text{U/mL})}{22.5}$
---

El impacto clínico de IR e hiperinsulinemia compensatoria y el SIR, va más allá del riesgo metabólico y aterosclerótico, ya que está asociado además, a la etiopatogenia de las siguientes entidades: (Chobanian, 2003, Vázquez y Calderín, 2003; Calderín, 2006, Bloomgarden, 2006; Calderín, 2009; Nasiff y Calderín, 2006; Graham, 2008; Gotto, 2006; Isomaa, 2001; Bansilal, 2007; Ochoa y Calderín, 2011)

- **Dislipidemia aterogénica**
  - Aumento de los triglicéridos plasmáticos.
  - Disminución de la HDL-c.
  - Disminución del diámetro de la partícula pequeña densa de las LDL.
  - Aumento de la acumulación de triglicéridos en el estado postprandial.
  - LDL pequeña y densa elevada.
  - Apo B elevada.
  - LDL-c normal o alta.

#### **Alteraciones en el metabolismo de los hidratos de carbono**

- **La prediabetes** que incluye:
  - La Glucemia en ayunas alterada (GAA) que es la elevación de la glucosa plasmática en ayunas ≥ 5,6 mmol/ y < 7 mmol/.

- La Tolerancia a la Glucosa Alterada (TGA) que es la concentración de glucosa plasmática a las 2 horas elevada, después de una sobrecarga de glucosa de 75 g en una prueba de PTG-O en presencia de una glucosa plasmática en ayunas  $< 7$  mmol/L. Valores entre  $\geq 7,8$  mmol/L y  $< 11,1$  mmol/L.
  - La prediabetes mixta o combinada que es la presencia en un mismo sujeto de GAA y TGA.
- **Presencia de Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2).**

### **Disfunción endotelial**

- Aumento de la adhesión de las células mononucleares.
- Aumento de la concentración en el plasma de las moléculas de adhesión.
- Aumento de la concentración plasmática de la dimethylarginina asimétrica.
- Disminución de la vasodilatación dependiente del endotelio.

### **Factores procoagulantes**

- Aumento del inhibidor 1 del activador del plasminógeno.
- Aumento del fibrinógeno.

### **Cambios hemodinámicos**

- Aumento de la actividad del sistema nervioso simpático.
- Aumento de la retención de sodio renal.
- Aumento de la actividad de la bomba Na-K-ATPasa.
- Aumento del contratransporte de Na e H.
- Aumento de la actividad Ca-ATPasa.
- Estimula factores de crecimiento (hiperplasia en las células musculares lisas de las arterias y arteriolas) por estimulación de la hiperinsulinemia resultante de la insulinoresistencia a un factor parecido a la hormona del crecimiento: el IGF-I.

### **Marcadores de inflamación**

- Aumento de la proteína C reactiva.
- Aumento del factor de Von Willebrand.

### **Metabolismo anormal del ácido úrico**

- Aumento de la concentración de ácido úrico.
- **Aumento de la secreción de testosterona ovárica.**

- ✓ Poliquistosis ovárica asociada con IR e hiperinsulinemia compensatoria.
- ✓ Aumento de la mortalidad cardiovascular en las pacientes que presentan poliquistosis ovárica con IR/hiperinsulinemia compensatoria.
- **Hipertensión arterial esencial (HTA).**
  - ✓ Condición non dipper en los pacientes HTA.
- **Síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS).**
- **Enfermedad cardiovascular: cardiopatía isquémica y enfermedad vascular cerebral.**
- **Hígado Graso No Alcohólico**
  - ✓ Hígado Graso Simple.
  - ✓ Esteatohepatitis no alcohólica.
  - ✓ Cirrosis Hepática.
- **Ciertas formas de cáncer (mama, páncreas, colon y próstata)**
- **Síndrome derivado del trastorno en el metabolismo del hierro.**

#### **PRUEBAS DIAGNÓSTICAS BÁSICAS O CONFIRMATORIAS, O AMBAS**

- En la consulta, después de recibir y examinar al paciente y obtener el consentimiento informado se les llenará el modelo de recolección de los datos primarios (MRDP)
- Se les realizará prueba de tolerancia a la glucosa oral (PTG-oral) con dosificación de insulinemia basal
- Cálculo del índice HOMA, del Índice de Masa Corporal, del índice de cintura cadera y del Filtrado Glomerular
- Cuantificación de HDL-c, triglicéridos, LDL-c y colesterol total
- Determinación de microalbuminuria (MA), cuantificación de creatinina , ALAT, y GGT.
- Se realiza el Monitoreo Ambulatorio de la Presión Arterial (MAPA) a todos los pacientes con HTA, electrocardiograma, ecocardiograma y doppler carotídeo.
- Los pacientes con SIR y SAOS, después de una valoración previa con el Servicio de Otorrinolaringología, se les realizará una Polisomnografía diagnóstica del SAOS.

#### **RECOMENDACIONES TERAPÉUTICAS**

La principal arma de tratamiento para los pacientes con SIR es su **rápido diagnóstico**, recomendando una intervención intensiva sobre en el estilo de vida, una dieta mediterránea, modificada, reduciendo el porcentaje de carbohidratos, enfatizando una modesta pérdida del peso corporal (de 5 a 10%) y actividad física de intensidad moderada, con ejercicios aeróbicos, ejemplo caminar (aproximadamente entre 30 a 45 minutos diarios) como el tratamiento de elección, no fumar, no alcohol, que tiene un favorable perfil de seguridad y otros efectos beneficiosos como disminución la IR, la HTA, la dislipidemia y otros FRCV.

Teniendo en cuenta que un sujeto con SIR, desde el momento de su diagnóstico ya tiene 2 o más FRCV, se recomienda, además de los cambios en el estilo de vida, el uso de la **Metformina**, que tiene más beneficios cuando se utiliza en sujetos jóvenes y sobrepesos; es una droga barata, con historia larga de uso, no demostrando efectos colaterales a largo plazo, con una indicación correcta, y tiene una baja prevalencia de efectos adversos.

La **combinación de ambos tratamientos**, cambios en el estilo de vida y metformina, es la combinación de tratamiento ideal en los sujetos con SIR y sobrepeso, en los sujetos con SIR y Prediabetes, y en los sujetos con SIR y DM2 establecida.

### **Tratamiento de la Hipertensión Arterial (HTA) en el SIR**

- Tratamiento integral, individual e intensivo del paciente, cambios en el estilo de vida. No fumar. No alcohol. Reducción de la sal < de 6 gramos al día.
- Utilizar tratamiento con hipotensores que disminuyan la IR, aumentando la sensibilidad de la insulina como los IECAS y ARA II o medicamentos de efectos neutros sobre la sensibilidad a la insulina como los Bloqueadores de los canales del calcio (BCC). Recomendamos que en el 1er escalón de tratamiento del paciente HTA estadio 1 con SIR sean empleados los IECAS o ARA II. No utilizar diurético pues este último grupo empeora la IR y la hiperuricemia. En el HTA estadio 2, recomendamos IECA o ARA II más un BCC.
- Se puede añadir un diurético tiacídico (**hidroclorotiacida** o **clortalidona**) a dosis bajas, 12,5 mg a 25 mg al día, o la **indapamida**, diurético de elección por no alterar el perfil lipídico, si no se logra control con IECAs o ARA II más BCC.
- **Objetivo a lograr = Control estricto de la TA < 130 y 80 mm de Mercurio.**

- No utilizar  $\beta$ -bloqueadores ( $\beta$ B), porque empeoran la sensibilidad a la insulina, incrementa la IR (lleva la célula beta a fallar) y desarrolla la aparición precoz de la prediabetes y DM2, además empeoran el perfil lipídico que acompaña al SIR.

**Cuadro \_\_\_\_:** Inhibidores de la enzima convertidora de Angiotensina

<b>Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina (IECAs)</b>		
<b>Fármacos</b>	<b>Rango de dosis (mg/día)</b>	<b>Intervalo de dosis (horas)</b>
Benazepril	10 - 40	12 - 24
Captopril	25 - 100	8 - 12
Cilazapril	1 - 5	12 - 24
Enalapril	5 - 40	12 - 24
Espirapril	3 - 6	24
Fosinopril	10 - 40	24
Lisinopril	5 - 40	24
Perindopril	2 - 8	12 - 24
Quinapril	10 - 80	24
Ramipril	1,25 - 20	24
Trandalopril	0,5 - 4	24
Zofenopril	15 - 30	24

**Cuadro \_\_\_\_:** Antagonistas de los receptores de angiotensina

<b>Antagonistas de los Receptores de Angiotensina (ARA II)</b>		
<b>Fármacos</b>	<b>Rango de Dosis (mg/día)</b>	<b>Intervalo de Dosis (horas)</b>
Candesartán	8 - 32	24
Eprosartán	600 - 1200	12 - 24
Irbersartán	25 - 100	12 - 24
Lozartán	25 - 100	12 - 24
Olmersartán	20 - 40	24
Telmisartán	40 - 80	24
Valsartán	80 - 324	24

**Cuadro \_\_\_\_:** Bloqueadores de los canales de calcio



<b>Bloqueadores de los Canales del Calcio (BCC)</b>		
<b>Fármacos</b>	<b>Rango de Dosis (mg/día)</b>	<b>Intervalo de Dosis (horas)</b>
<b>Dihidropiridínicos</b>		
Amlodipino	2,5-10	24
Barnidipino	10-20	24
Felodipino	2,5-20	24
Isradipino	2,5-5	12-24
Lacidipino	2-6	24
Lercanidipino	5-20	24
Manidipino	10-20	24
Nicardipino	60-120	8-12
Nifedipino	30-90	12-24
Nisoldipino	10-40	12-24
Nitrendipino	10-40	12-24
<b>No dihidropiridínicos</b>		
Diltiazem	120-360	8-24
Verapamil	120-480	12-24

### Tratamiento de la Dislipidemia Aterogénica en el SIR

#### – Criterio de dislipidemia

- Triglicéridos plasmáticos  $\geq 1.7$  mmol/L.
- HDL- c  $< 0.9$  mmol/L en los hombres y  $< 1.0$  mmol/L en las mujeres.
- Colesterol total plasmático  $\geq 4,5$  mmol/L.

#### – Tratamiento Integral, individual e intensivo del paciente.

#### – Cambios en el estilo de Vida, no fumar, no alcohol.

- Después de 6 meses de cambios en el estilo de vida, se evalúa al paciente y si no tuvo mejoría de su perfil lipídico, debemos utilizar análogos del ácido fíbrico, cuando los niveles de triglicéridos (Tg) sean  $> 2,2$  mmol/L, la HDLc sea  $< 0,8$  mmol/L, pero con un valor de la LDLc  $< 3,4$  mmol/L.

**Cuadro \_\_\_\_:** Análogos del ácido fíbrico

<b>Análogos del Ácido Fíbrico</b>	<b>Subdosis</b>
-----------------------------------	-----------------

Gemfibrozil (Lopid)	600 – 1800 mg/ d.	1 a 2
Fenofibrato (Secalip)	200- 400 mg/d.	1 a 2
Benzofibrato (Becalit)	400 mg/d.	1 a 2
Ciprofibrato (Hiperlipen)	100 – 200 mg /d.	1 a 2

No recomendamos el uso del Ácido Nicotínico Retard ya que empeora la IR.

**Metas tratamiento:** Tg < 1.7 mmol/L. Aumentar el HDL-c y Colesterol total < 4,5 mmol/L

Recomendamos el uso de **estatinas**, con seguimiento clínico y de laboratorio, para lípidos y función hepática, si la LDL-c es  $\geq 3,4$  mmol/L, después de mantener un tiempo no menor de 6 meses con cambios en el estilo de vida.

**Cuadro \_\_\_\_:** Empleo de estatinas

<b>Estatinas. Mecanismo: Inhibir la HMG-CoA reductasa</b>			
<b>Nombre genérico</b>	<b>Nombre comercial</b>	<b>Rango de dosis</b>	<b>Horario de tomarlas</b>
Rosuvastatina	-	20-80 mg	Al acostarse
Atorvastatina	Lipitor	20-80 mg	Al acostarse
Fluvastatina	Lescol	20-80 mg	Al acostarse
Simvastatina	Zocor	20-80 mg	Al acostarse
Pravastatina	Pravachol	20-80 mg	Al acostarse
Lovastatina	Mevacor	20-80 mg	En la comida

### **Tratamiento del Estado Protrombótico e inflamatorio en el SIR**

Tratamiento Integral, individual e intensivo del paciente, cambios en el estilo de Vida, no fumar, no alcohol. La Sociedad Americana del Corazón (American Heart Association) recomienda la utilización de Aspirina o Acido Acetil Salicílico (ASA) en aquellos pacientes con riesgo coronario mayor del 10 % en 10 años.

### **Potenciales complicaciones.**

- Evento Cardiovascular Agudo (Infarto Agudo del Miocardio y/o Accidente Cerebrovascular Agudo).
- Debut de la diabetes mellitus tipo 2.

### **Criterios de alta hospitalaria o traslado o alta médica.**

Control en el Síndrome de Insulinorresistencia (SIR) o Síndrome Metabólico (SM), de las complicaciones antes mencionadas. Traslado a unidad de coronaria en el paciente con SIR e infarto agudo del miocardio, y a una unidad de ictus en el paciente con SIR y Accidente Cerebrovascular Agudo.

### Seguimiento

Se controlará al paciente con intervalos trimestrales. Parámetro evaluables, Peso e IMC, control de la Tensión Arterial.

### Criterios de ingreso para el paciente con SIR.

Descontrol de una de las enfermedades y/o síndromes asociados al SIR (HTA, DM2)

Para realización de investigaciones como el estudio de cardiopatía Isquémica (Coronariografía u otro proceder), la realización de la Polisomnografía en el SAOS, la biopsia hepática en la esteatohepatitis no alcohólica y la Cirrosis en el HGNA.

### Los estudios básicos o de seguimiento son:

- ✓ Glucemia, cada 3 meses.
- ✓ Perfil lipídico mínimo (triglicéridos, HDL-c, colesterol total y LDL-c) cada 6 meses.
- ✓ Realización de PTG-O con dosificación de Insulinemia en ayunas, anualmente.
- ✓ Monitoreo Ambulatorio de la Presión Arterial Anualmente.

## EVALUACIÓN DE LOS RESULTADOS

Indicadores de Estructura		Estándar
Recursos humanos	% personal (Internista, miembros del GBT) entrenados en el contenido de este protocolo para su aplicación	100 %
Recursos materiales	% del instrumental y equipos médicos según PA	>95 %
	% de los medicamentos expuestos en el PA	>95 %
	% de los recursos para la aplicación de investigaciones	>95 %
Organizativos	% N° local consulta externa disponible (1/semana)	100 %
	% Planilla Recogida Datos del PA por paciente atendido	100 %
	% Planillas ingresadas a la Base de Datos electrónica	100 %
Indicadores de Proceso		Estándar
% consultas especializadas en SIR realizadas/N° consultas programadas		>85 %

% pacientes con SIR con tratamiento de la Dislipidemia Aterogénica según lo establece el PA	>85 %
% pacientes que remitidos por posible dislipoproteinemia familiar fueron confirmados	>70 %
% pacientes a quienes se les pudo realizar las investigaciones suficientes para diagnóstico	>80 %
<b>Indicadores de Resultados</b>	<b>Estándar</b>
% de pacientes con SIR protocolizados y controlados y dispensarizados	100 %
% pacientes que alcanzan los objetivos terapéuticos de la LDL propuestos por el PA	>30 %
% pacientes con dislipoproteínemia detectados con cardiopatía isquémica	>25 %
% pacientes con dislipoproteinemia detectados con ateromatosis carotídea	>50 %
% pacientes con dislipoproteinemia detectados con ateromatosis ileofemoral	>25 %
% pacientes con dislipoproteinemia con disminución de complicaciones cardiovasculares	>30 %

## BIBLIOGRAFÍA

- Alberti KGMM, (1998):"Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications", Part 1:" Diagnosis and classification of diabetes mellitus, provisional report of a WHO consultation". Diabet Med. 15: pp.539-53.
- American Diabetes Association. (2010):"Position Statements, diagnosis and classification of diabetes". DIABETES CARE. 33 (1): pp.562-569.
- Bansilal S, et al. (2007):"Role of insulin resistance and hyperglycemia in the development of atherosclerosis". Am J Cardiol. Feb 19; 99(4A): pp.6-14.
- Bloomgarden ZT. (2006):"Third Annual World Congress on the Insulin Resistance Syndrome. Diabetes Care. 29(7): pp.1700-06.
- Bloomgarden ZT. (2006):"Third Annual World Congress on the Insulin Resistance Síndrome, atherothrombotic disease. Diabetes Care". 29(8): pp.1973-80.
- Bloomgarden ZT. (2006):"Third Annual World Congress on the Insulin Resistance Syndrome: associated conditions". Diabetes Care. 29(9): pp. 2165-74.
- Cabrá JJ, et al (2008):"Metabolic syndrome as a cardiovascular disease risk factor: patients evaluated in primary care". BMC Public Health. 8: pp. 251.
- Calderín Bouza RO, et al (2009):"Insulinorresistencia e Hígado Graso no Alcohólico, ¿Existe relación causa-efecto entre ambas condiciones?". Rev Cubana de Endocrinol. 20(1): pp.1-20
- Calderín Bouza RO, et al. (2009):"Síndrome de insulinorresistencia y Síndrome de ovarios poliquísticos, ¿existe relación entre ambos?". Rev Cubana de Obstetricia y Ginecología. 35(1): pp.1-8
- Calderín Bouza, et al (2006):"Síndrome Metabólico VS Síndrome de Insulinorresistencia: diferentes términos, clasificaciones y enfoques: ¿Existe o no?". Rev Cubana Endocrinol. 17(3): pp. 1-9.
- Calderín Bouza, RO et al. (2007):"Síndrome de Insulinorresistencia en Niños y Adolescentes". Rev Cubana Endocrinol. 18(2): pp. 1-14.
- Calderín Bouza, RO; et al. (2005):"Síndrome Metabólico en Familiares de Primer grado de pacientes con diabetes Mellitus tipo 2". Rev Cubana Endocrinol. Sep- Dic; 16(3): pp.1-16.

- [Calderín Bouza, RO](#); et al. (2011): "Síndrome metabólico y prediabetes". Rev Cubana de Endocrinol. 22(1): pp.1-7.
- Chobanian AV, et al. (2003): "The seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and treatment of high blood pressures". The JNC 7 Report. JAMA. pp. 289:2580
- Gotto AM, et al. (2006): "The metabolic syndrome: a call to action". Coronary Artery Disease. 17: pp.77-80.
- Graham I, et al. (2008): Guías de Práctica Clínica sobre prevención de la enfermedad cardiovascular. Rev Esp Cardiol. 61(1): pp. e1-e49.
- Isomaa B, et al. (2001): "Cardiovascular morbidity and mortality associated with the Metabolic Syndrome", Diabetes Care. 24: pp.683-89
- Kim SH, Reaven GM. (2008): "Insulin resistance and hyperinsulinemia: you can't have one without the other". Diabetes Care. 31(7): pp.1433-8.
- Nasiff Hadad A; Calderín RO; et al. (2006): "Primer consenso nacional de dislipoproteinemias: Guía para la prevención, detección, diagnóstico y tratamiento". Rev Cubana Endocrinol. Suplemento de Endocrinología; 17 (4): pp. 1-31.
- Ochoa Montes LA, Calderín Bouza, RO, et al. (2011): Factores de riesgo del síndrome metabólico en la muerte súbita cardíaca. Revista Cubana de Medicina.; 50(4):1-12
- Rydén L, et al. (2007): "Guías de práctica clínica sobre diabetes, prediabetes y enfermedades cardiovasculares". Rev Esp Cardiol. 60(5): 525 pp.e1-e64.
- Vázquez Vigoa A, Calderín RO, et al (2003): "Síndrome Metabólico en pacientes Hipertensos esenciales". Nefrología. 23 (5): pp. 423-31.
- Yanes Quesada MA, Calderín et al (2008): "Síndrome de insulinoresistencia, una amenaza para la salud". Rev Cubana de Endocrinol. 19(3): pp.1-5

