

# Metabolik Sendrom (İnsülin Rezistans Sendromu)

## Metabolic Syndrome (Insulin Resistance Syndrome)

Dr. Mustafa Kemal BALCI<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Endokrinoloji ve Metabolizma BD,  
Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
ANTALYA

Yazışma Adresi/Correspondence:  
Dr. Mustafa Kemal BALCI  
Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Endokrinoloji ve Metabolizma BD,  
ANTALYA  
mbalci@akdeniz.edu.tr

**ÖZET** Metabolik sendrom dünyada ve ülkemizde sıklığı artan, özellikle oluşturduğu vasküler hastalıklar nedeniyle morbidite ve mortalitede önemli etkileri olan bir tablodur. Metabolik sendrom tanımındaki kargaşalar, böyle ayrı bir tanımlamaya gerek olmadığı tartışmalıdır. Fakat kabul edilen metabolik sendromun her bir parametresinin klavuzlara göre ayrı ayrı tedavi edilmesidir.

**Anahtar Kelimeler:** Metabolik sendrom, teşhis, tedavi

**ABSTRACT** Metabolic syndrome prevalence is increasing every year in our country and in the world. Vascular disease (peripheral, cardiac and cerebral) because of metabolic syndrome is important cause of morbidity and mortality. Conflict of metabolic syndrome definitions and discussions for this diagnosis is continuing. Therapy for metabolic syndrome is changing according to clinical diagnosis and guidelines.

**Key Words:** Metabolic Syndrome X; diagnosis; therapy

**Türkiye Klinikleri J Med Sci 2008;28(Suppl):S102-S106**

**O**bezitede özellikle abdominal yağlanma artışı varsa insülin rezistansı vardır. Periferik insülin rezistansı varlığında periferik dokularda glikoz ve yağ asitleri kullanımı bozulur. Sonuçta tip 2 diabetes mellitus gelişir. Bu tabloda hiperinsülinemi ve hiperglisemi özellikle tablonun başlangıç dönemlerinde ön plandadır. Adiposit dokulardan salgılanan bazı sitokinlerde vasküler endotel bozukluğuna, lipid profil bozukluğuna, hipertansiyona ve vasküler yapıda inflamasyon artışına yol açar. Bunların tümü atherosklerotik vasküler hastalıkların gelişimiyle sonuçlanır.<sup>1-4</sup> Obezitesi olmadan abdominal yağlanma artışı olan kişilerde benzer klinik sonuçlar görülebilir.<sup>5-8</sup>

Abdominal obezite, hiperglisemi, dislipidemi, ve hipertansiyonun birlikte bulunması metabolik sendromu düşündürür.<sup>1,9-11</sup> Tanımlamada yıllar içinde bazı değişiklikler olmuştur. Dünya sağlık örgütü insülin rezistansını ön planda alırken (1999 yılı), daha sonra National Cholesterol Education Program (NCEP/ATP III) (NCEP 2005) kriterlerinde beş ana komponenten 3'ünün varlığını tanı için esas olarak almıştır. Yine son olarak International Diabetes Federation (IDF) tarafından 2005 yılında yapılan değerlendirmede bel çevresi her iki cins içinde 8 cm daha aşağıya çekilmiştir (Tablo 1).<sup>12</sup>

**TABLO 1:** Metabolik sendrom tanımlamalarının karşılaştırmaları.

Risk Faktörü	IDF 2005	NCEP 2005	WHO 1999
	Bel çevresi tanıda zorunluluk, bunun yanında diğer bulgulardan 2 neden	Tanı için En az 3'ü yeterli	
Abdominal obezite (Bel çevresi)	Kafkas ırkı için	Etnik Ayırım yok	İGT
Erkek	>94 cm	>102 cm	Diabetes Mellitus
Kadın	>80 cm	>88 cm	İnsülin rezistansı
TG	≥150 mg/dL	≥150 mg/dL Antilipemik kullanma	≥150 mg/dL
HDL-K			
Erkek	<40 mg/dL	<40 mg/dL	<35 mg/dL
Kadın	<50 mg/dL	<50 mg/dL	<39 mg/dL
Kan Basıncı	≥130/≥85 mm Hg	Antilipemik kullanma	≥140/≥90 mm Hg
Açlık Glukozu	≥100 mg/dL	≥130/≥85 mm Hg Antihipertansif kullanma	≥110 mg/dL
Mikroalbuminüri;	---	≥100 mg/dL veya DM tanısı	≥20 gr/dk
Albumin/kretanin	----	-----	≥30 mgr/gün
Bel/Kalça oranı ve/veya BMI	----	-----	>30 kg/m <sup>2</sup>
Erkek		-----	>0.9
Kadın			>0.85

Metabolik sendromun gelişiminde genetik eğilim, ekserzis yapmamak, yağ dağılımının bozulması gibi nedenler sayılabilir. İsimlendirme de tarihsel geçmişine göre sendrom X, insülin rezistans sendromu, ölümcül dörtlü, veya obezite dislipidemi sendromu<sup>12</sup> gibi isimler almıştır.

Metabolik sendrom tanımında kullanılan sendrom farklı nedenlerle gelişen ortak klinik tabloyu belirtir. Bizler ise daha çok tek bir patofizyolojinin sonucunda gelişen farklı klinik tanılardan bahsediyoruz. Hangi neden olursa olsun tablonun her bir komponentiyle ayrı ayrı uğraşmak gereklidir.<sup>13-16</sup>

Metabolik sendrom sıklığı tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de artmaktadır. Yapılan farklı çalışmalarda %30'un üzerinde metabolik sendrom sıklığı olduğu bildirilmektedir ve sıklık hem ülkemizde hem de dünyada önemli oranda artmaktadır. Kilo ve yaş artışı sıklığın artmasına neden olan önemli etkenlerdendir. Kadınlarda metabolik sendrom daha siktir. Bazı etnik gruplarda metabolik sendrom daha siktir. Yukarıda bahsettiğim farklı kriterlerle yapılan sıklık değerlendirmelerinin farklı olmasında bu nedenle doğaldır. National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2002<sup>17</sup> veritabanı IDF kriterine göre değerlendirildiğinde sıklık %39 olurken, ATPIII kriteri temel alındığında ise sıklık %34.5 olarak bulunmuştur.<sup>18</sup> Farklı tanımlamaların prognoz ve tedavi seçimine etkileri benzerdir.<sup>19-21</sup> Postmenapozal dönem, sigara içme, düşük gelir düzeyi, yüksek karbohidrat di-

yeti, alkol kullanmama, fiziksel inaktivite metabolik sendrom sıklığını arttıran diğer nedenlerdir.<sup>22</sup> Parental metabolik sendrom varlığında riski arttıran önemli nedenlerdendir.

Metabolik sendromda diğer tanımlayıcı belirteçler olarak proinflamasyon, protrombotik durum, CRP, intörölökin 6 ve PAI-1 artışında belirtilmiştir. Bu belirteçlerde ki artış tip 2 ve kardiyovasküler hastalık riskinin artışına neden olur.<sup>23</sup> Bu parametrelere bakarak tanı koymak doğru değildir, fakat kalp damar hastalıkları riskini belirlemek amacıyla kullanılabilir.

## METABOLİK SENDROMUN ÖNEMİ

Metabolik sendrom tanısı almış kişilerde daha sonraki dönemde tip 2 diabetes mellitus ve/veya kardiyovasküler hastalık gelişme riski fazladır. Bu nedenle metabolik sendrom tanısı almış hastalarda agresif bir yaklaşımla yaşam tarzı değişimiyle kilo verme sağlanmalı ve fiziksel aktivite artırılmalıdır.

**Tip 2 Diabetes Mellitus riski;** Yapılan farklı çalışmalarda metabolik sendrom tanısı alan kişilerde diyabet gelişme riski 2-34 kat daha yüksektir.

**Kardiyovasküler hastalık (KVH) riski;** Kesitsel ve uzun süreli yapılan çalışmalarda metabolik sendromu olan kişilerde sinsi KVH riski 1.5 katdan daha fazladır. Riski arttıran obezite değil, metabolik sendrom varlığıdır. Obez olup metabolik sendromu olan hastalarda diyabet ve KVH riski yüksektir.

**Diğer klinik tablolar:** Metabolik sendromda yağlı karaciğer hastalığı, steatohepatitis, fibrozis, siroz gelişebilir. Metabolik sendromda kronik böbrek hastalığı daha fazladır ve risk metabolik sendrom komponentlerinin artışına paralel olarak artar. Polikistik over sendromu, uyku apne sendromları, hiperürisemi ve gut metabolik sendromda daha yüksektir. Demans, kognitif fonksiyonlarda azalma metabolik sendromda daha sıktır.

## TEDAVİ

Tedavide 2 ana hedef vardır.

- 1) Altta yatan nedeni tedavi düzelt; Kilo fazlalığı, obezite ve fiziksel inaktivite
- 2) Kardiyovasküler risk faktörleri yaşam tarzı değişimine rağmen hala devam ediyorsa tedavi edilmelidir.

İnsülin rezistansını azaltan metformin ve glitazonlar dışında diyabet gelişimini önleyen, kardiyovasküler hastalık riskini azalttığını gösteren ilaçlar yoktur. Fakat bu ilaçlarında yalnız ekzersiz ve kilo vermeye kıyasla daha etkin olduklarını gösteren klinik sonuçlar henüz tam dökümanite edilememiştir.

## YAŞAM TARZI DEĞİŞİMİ

Metabolik sendromlu hastalarda ana amaç kilonun, özellikle abdominal obezitenin azaltılmasıdır. Vücut kitle indeksi artışı ile paralel olarak metabolik sendrom komponentleri artmaktadır. Kilo verme diyet, ekzersiz ve bazı farmakolojik ajanlarla sağlanabilir.

### Diyet

Akdeniz diyeti (Meyve, sebze, fındık, tahıl ürünleri, ve zeytin yağından zengin, düşük yağlı) daha yararlıdır. Akdeniz diyeti ile yapılan çalışmalarda daha fazla kilo kaybı, daha düşük kan basıncı, lipid profilinde düzelme, insülin rezistansında azalma, ve inflamasyon belirteçlerinde düşme görülmüştür. DASH diyetinde de (sodyum alımının 2400 mgr ile sınırlandırıldığı, Akdeniz tipi diyet) trigliseritte, diyastolik kan basıncında, ve açlık glikozunda, kilo kontrolünde daha fazla etki görülmüştür.<sup>24</sup> Düşük glisemik indeksi olan gıdalarda glisemi ve dislipidemi düzelebilir.<sup>25</sup> Glisemik indeks/glisemik yük oranı düşük diyetler, işlenmiş tahıllar yerine işlenmemişler, sebzeler ve meyveler, yüksek glisemik indeksli içeceklerin alınmaması metabolik sendromlu hastalarda daha yararlıdır.<sup>25,26</sup>

### Eksersiz

Kilo kaybı sağlanması, özellikle kadınlarda, abdominal yağda daha belirgindir.<sup>27</sup> Yapılabilir ve düzenli yapılabilmesi açısından önerilen en az 30 dakika günlük yapı-

lan hızlı yürüyüş tarzı ekzersizlerdir. Süresinde artışlar etkisi dahada arttırır.<sup>28</sup>

Abdominal yağ kitlesinin cerrahi yöntemle (liposuction) alınması insülin sensitivitesini düzeltmez, kronik hastalık risk faktörleri üzerine etkisi yoktur.<sup>29</sup>

Tip 2 diyabetin Önlenmesi; Yaşam tarzı değişimlerinin tip 2 diyabetin önlenmesinde etkili olduğu gösterilmiştir. Bu aynı zamanda kardiyovasküler risk faktörlerine de etkilidir. Yaşam tarzı değişimleri metformine göre bu çalışmalarda daha etkilidir (DPP çalışması<sup>30</sup>).

Oral hipoglisemik ajanlar; Metformin ve thiazolidinlerin insülin sensitivitesini artırır glikoz toleransının düzeltirler. Metabolik sendromda diyabeti önleme etkileri ise tam belirlenmemiştir. Yaşam tarzı değişimi ve Metformin başlangıçta metabolik sendromu olmayanlarda metabolik sendrom gelişmesini önler.<sup>31</sup> DREAM çalışmasında rosiglitazon diyabet gelişimini %60 önler.<sup>32</sup> Kardiyovasküler risk üzerine etkisi ise tartışmalıdır. Her iki ilacın kan basıncında düşme sağladığı, tiazolidinlerin dislipidemi, fibrinolitik, ve karotid arter intima kalınlığında düzelme sağladığı gösterilmiştir.<sup>33</sup>

Metabolik sendromlu hastalar kan şekerinin ne olacağı konusunda net bir hedef yoktur. Açlık hiperglisemisi ve bozulmuş glikoz toleransı olanlarda bazale göre %5-10 ağırlık kaybı ile; ekzersiz ve diyetle, diyetle özellikle doymuş ve trans yağların daha az alınması ile, kolesterol ve basit şekerlerin azaltılması, meyve, sebze ve işlenmemiş tahıl ürünlerinin arttırılması ile bu sağlanabilmektedir.

Metforminin bu verilere rağmen bozulmuş açlık glikozu ve bozulmuş glikoz toleransı olanlarda önerilebileceği, hastalar diyabetik glikoz eşliğini geçerse ilk önerilecek olanın ise öncelikle metformin olması gerektiği söylenebilir.<sup>34</sup>

## KARDİYOVASKÜLER RİSK AZALTILMASI

Bunun için hipertansiyon tedavisi, sigaranın kesilmesi, diyabetik hastalarda glisemik kontrol, ve klavuzlara göre serum kolesterolünün düşürülmesi esastır.<sup>35,36</sup> Antihipertansif olarak anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri veya anjiotensin II reseptör blokörlerinin insülin rezistansını azalttığı konusundaki verilerde karışıklık vardır. Bilinen KVH olanlarda veya diyabeti olanlarda kan basıncı hedefi sırasıyla 130/85 ve 130/80 mmHg'nin altında olmalıdır. Bunlara rağmen bu 2 grup veya thiazid kombinasyonlu tedavi önerilebilir. Diyabet veya KVH olmayanlarda ise kan basıncı 130/80 mm'nin altında tutulmalı, gerekirse bahsedilen ilaçlar kullanılmalıdır. Tip 2 diyabetik hastalarda LDL kolesterol hedefinin 100

mg/dl altında olması önerilirken yeni çalışmalarda statinlerle 80 mg/dl altında olması önerilir. Metabolik sendromda ise bu hedefler önerilmemektedir.

Endocannabinoid inhibitörleri; Bu etkiyi gösteren rimonobantın kilo kaybı, bel çevresinde azalma, atherosjenik dislipidemi, glisemi, kan basıncını, adiponektin düzeyini azaltıcı etkisi olduğu, metabolik sendrom prevalansını azalttığı gösterilmiştir.<sup>37,38</sup>

## ÇOCUKLAR VE ADOLESANLAR

Tanımlamada net bir fikir birliği yoktur, çalışmaları bu

nedenle kıyaslamak zordur. 16 yaşın üzerindeki erişkin kriterleri kullanılabilir. 10 yaşın altındakilerde bel çevresi %90 persentil ve üzerindeyse metabolik sendromdan riskinden bahsedilebilir. Amerikada sıklığın 12 yaş üzerinde %12 olduğu bildirilmiştir. Etnik yapının riski etkiyen önemli bir faktör olduğu gösterilmiştir (%19'lara kadar çıkabilmektedir). Obez çocuklarda metabolik sendrom daha sıktır. Çocukluğunda metabolik sendromu olanlarda erişkin yaşlarda daha fazla kardiyovasküler risk gösterdikleri kendi bildirimlerinden çıkarılmıştır. Yaşam tarzı değişimleri, sigaranın kesilmesi ilk önerilecek tedavi yaklaşımlarıdır.

## KAYNAKLAR

1. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37:1595-607.
2. DeFronzo RA, Ferrannini E. Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care* 1991;14:173-94.
3. Lindsay RS, Howard BV. Cardiovascular risk associated with the metabolic syndrome. *Curr Diab Rep* 2004;4:63-8.
4. Koh KK, Han SH, Quon MJ. Inflammatory markers and the metabolic syndrome: insights from therapeutic interventions. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:1978-85.
5. Richelsen B, Pedersen SB. Associations between different anthropometric measurements of fatness and metabolic risk parameters in non-obese, healthy, middle-aged men. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1995;19:169-74.
6. Ruderman N, Chisholm D, Pi-Sunyer X, Schneider S. The metabolically obese, normal-weight individual revisited. *Diabetes* 1998;47:699-713.
7. Conus F, Allison DB, Rabasa-Lhoret R, St-Onge M, St-Pierre DH, et al. Metabolic and behavioral characteristics of metabolically obese but normal-weight women. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:5013-20.
8. St-Onge MP, Janssen I, Heymsfield SB. Metabolic syndrome in normal-weight Americans: new definition of the metabolically obese, normal-weight individual. *Diabetes Care* 2004;27:2222-8.
9. Ferrannini E, Haffner SM, Mitchell BD, Stern MP. Hyperinsulinaemia: the key feature of a cardiovascular and metabolic syndrome. *Diabetologia* 1991;34:416-22.
10. Haffner SM, Valdez RA, Hazuda HP, Mitchell BD, Morales PA, Stern MP. Prospective analysis of the insulin-resistance syndrome (syndrome X). *Diabetes* 1992;41:715-22.
11. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet* 2005;365:1415-28.
12. Alberti KG, Zimmet PZ. 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* 1998;15:539-53.
13. Kahn R, Buse J, Ferrannini E, Stern M; American Diabetes Association; European Association for the Study of Diabetes. The metabolic syndrome: time for a critical appraisal: joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2005;28:2289-304.
14. Ferrannini E. Metabolic syndrome: a solution in search of a problem. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:396-8.
15. Eckel RH, Kahn R, Robertson RM, Rizza RA. Preventing cardiovascular disease and diabetes: a call to action from the American Diabetes Association and the American Heart Association. *Circulation* 2006;113:2943-6.
16. Grundy SM. Metabolic syndrome: a multiplex cardiovascular risk factor. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:399-404.
17. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002;287:356-9.
18. Ford ES. Prevalence of the metabolic syndrome defined by the International Diabetes Federation among adults in the U.S. *Diabetes Care* 2005;28:2745-9.
19. Lawlor DA, Smith GD, Ebrahim S. Does the new International Diabetes Federation definition of the metabolic syndrome predict CHD any more strongly than older definitions? Findings from the British Women's Heart and Health Study. *Diabetologia* 2006;49:41-8.
20. Meigs JB, Rutter MK, Sullivan LM, Fox CS, D'Agostino RB Sr, Wilson PW. Impact of insulin resistance on risk of type 2 diabetes and cardiovascular disease in people with metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2007;30:1219-25.
21. Lorenzo C, Williams K, Hunt KJ, Haffner SM. The National Cholesterol Education Program - Adult Treatment Panel III, International Diabetes Federation, and World Health Organization definitions of the metabolic syndrome as predictors of incident cardiovascular disease and diabetes. *Diabetes Care* 2007;30:8-13.
22. Park YW, Zhu S, Palaniappan L, Heshka S, Carnethon MR, Heymsfield SB. The metabolic syndrome: prevalence and associated risk factor findings in the US population from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Intern Med* 2003;163:427-36.
23. Ridker PM. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation* 2003;107:363-9.
24. Azadbakht L, Mirmiran P, Esmailzadeh A, Azizi T, Azizi F. Beneficial effects of a Dietary Approaches to Stop Hypertension eating plan on features of the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2005;28:2823-31.
25. Brand-Miller J, Hayne S, Petocz P, Colagiuri S. Low-glycemic index diets in the management of diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Care* 2003;26:2261-7.
26. McKeown NM, Meigs JB, Liu S, Saltzman E, Wilson PW, Jacques PF. Carbohydrate nutrition, insulin resistance, and the prevalence of the metabolic syndrome in the Framingham Offspring Cohort. *Diabetes Care* 2004;27:538-46.
27. Després JP, Pouliot MC, Moorjani S, Nadeau A, Tremblay A, Lupien PJ, et al. Loss of abdominal fat and metabolic response to exercise training in obese women. *Am J Physiol* 1991;261(2 Pt 1):E159-67.

28. Thompson PD, Buchner D, Pina IL, Balady GJ, Williams MA, Marcus BH, et al. Exercise and physical activity in the prevention and treatment of atherosclerotic cardiovascular disease: a statement from the Council on Clinical Cardiology (Subcommittee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention) and the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism (Subcommittee on Physical Activity). *Circulation* 2003;107:3109-16.
29. Klein S, Fontana L, Young VL, Coggan AR, Kilo C, Patterson BW, et al. Absence of an effect of liposuction on insulin action and risk factors for coronary heart disease. *N Engl J Med* 2004;350:2549-57.
30. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002;346:393-403.
31. Orchard TJ, Temprosa M, Goldberg R, Haffner S, Ratner R, Marcovina S, et al. The effect of metformin and intensive lifestyle intervention on the metabolic syndrome: the Diabetes Prevention Program randomized trial. *Ann Intern Med* 2005;142:611-9.
32. Heymsfield SB, Segal KR, Hauptman J, Lucas CP, Boldrin MN, Rissanen A, et al. Effects of weight loss with orlistat on glucose tolerance and progression to type 2 diabetes in obese adults. *Arch Intern Med* 2000;160:1321-6.
33. Parulkar AA, Pendergrass ML, Granda-Ayala R, Lee TR, Fonseca VA. Nonhypoglycemic effects of thiazolidinediones. *Ann Intern Med* 2001;134:61-71.
34. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Heine RJ, Holman RR, Sherwin R, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: A consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2006;29:1963-72.
35. Pearson TA, Blair SN, Daniels SR, Eckel RH, Fair JM, Fortmann SP, et al. AHA Guidelines for Primary Prevention of Cardiovascular Disease and Stroke: 2002 Update: Consensus Panel Guide to Comprehensive Risk Reduction for Adult Patients Without Coronary or Other Atherosclerotic Vascular Diseases. American Heart Association Science Advisory and Coordinating Committee. *Circulation* 2002;106:388-91.
36. Eberly LE, Prineas R, Cohen JD, Vazquez G, Zhi X, Neaton JD, et al. Metabolic syndrome: risk factor distribution and 18-year mortality in the multiple risk factor intervention trial. *Diabetes Care* 2006;29:123-30.
37. Després JP, Golay A, Sjöström L; Rimonabant in Obesity-Lipids Study Group. Effects of rimonabant on metabolic risk factors in overweight patients with dyslipidemia. *N Engl J Med* 2005;353:2121-34.
38. Pi-Sunyer FX, Aronne LJ, Heshmati HM, Devin J, Rosenstock J; RIO-North America Study Group. Effect of rimonabant, a cannabinoid-1 receptor blocker, on weight and cardiometabolic risk factors in overweight or obese patients: RIO-North America: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006;295:761-75.