

Obesità addominale, rischio cardiometabolico e sistema degli endocannabinoidi

Abdominal obesity, cardiometabolic risk and endocannabinoid system

G. Bittolo Bon *

Dipartimento di Medicina Clinica, UO Medicina Interna, Ospedale "Umberto I", Venezia-Mestre

KEY WORDS

Obesity
Metabolic syndrome
Cardiometabolic risk
Endocannabinoid system
Rimonabant

Summary Abdominal obesity is the most prevalent manifestation of metabolic syndrome and is of central importance in the definition of global cardiometabolic risk. Visceral adipose tissue releases a large number of bioactive mediators, which influence body weight homeostasis, insulin resistance, alterations in lipids, blood pressure, coagulation, fibrinolysis and inflammation, leading to increased risk of cardiovascular events and of type 2 diabetes. Lifestyle modification is the first-line approach to the management of abdominal obesity and metabolic syndrome. However for patients at higher risk, who cannot achieve an appreciable reduction in weight and in global cardiometabolic risk with lifestyle modification alone, an adjunctive long term pharmacotherapy should be considered. The endocannabinoid system activity regulates food intake and metabolic factors through cannabinoid-1 (CB₁) receptor located in multiple sites, including hypothalamus and limbic forebrain, adipose tissue, skeletal muscle, liver and the gastrointestinal tract. Evidence suggests that CB₁ receptor blockade offers a novel therapeutic strategy. Data from four phase III trials suggest that rimonabant, the first cannabinoid receptor inhibitor, modulates cardiometabolic risk factors, both through its impact on body weight and metabolic parameters such as HDL-cholesterol, tryglicerides, Hb₁Ac, through direct pathways that are not related to weight loss.

Introduzione: dal concetto di rischio cardiovascolare al rischio cardiometabolico

Nel corso dell'esplosione epidemica di infarto del miocardio che ha interessato il mondo occidentale nella seconda metà del secolo scorso, sono stati riconosciuti quei fattori di rischio che oggi chiamiamo "tradizionali" o "classici", ovvero il sesso maschile, l'età, il fumo di sigaretta, l'ipertensione arteriosa, il diabete, l'ipercolesterolemia e, più recentemente, i bassi livelli di colesterolo HDL. L'effetto moltiplicativo proprio dell'associazione di più fattori di rischio e l'importanza di un intervento integrato per la loro correzione hanno imposto, nell'ultimo decennio del secolo scorso, il concetto di "rischio cardiovascolare globale". All'inizio del secondo millennio, dati epidemiologici e soprattutto

i risultati di vari studi d'intervento hanno determinato una nuova svolta concettuale. Sono state identificate diverse categorie di rischio, a seconda del tipo e del numero dei fattori coinvolti e della presenza o no di malattia cardiovascolare in atto o pregressa. Al rischio molto elevato di mortalità cardiovascolare proprio della cardiopatia ischemica clinicamente manifesta sono state equiparate altre situazioni, definite "equivalenti di rischio", che includono il diabete mellito, oltre ad altre patologie vascolari (arteriopatia obliterante periferica, aneurisma dell'aorta addominale, stenosi carotidea sintomatica) [1].

Stando così le cose, è evidente che non è sufficiente l'intervento sui fattori di rischio "tradizionali" per prevenire la cardiopatia ischemica e i suoi equivalenti vascolari; per un intervento appropriato, vanno individuati anche i fattori che si associano a un aumentato rischio di diabete mellito di tipo 2. Fra questi, un ruolo di primo piano è svolto dalla sindrome metabolica, e in particolare dall'obesità addominale, che comporta un rischio aumentato di 1,5-2 volte sia di diabete di tipo 2 sia di malattie cardiovascolari [2]. Si è così venuto a delineare il concetto di "rischio cardiometabolico".

* Corrispondenza:
Gabriele Bittolo Bon, Dipartimento di Medicina Clinica,
UO Medicina Interna, Ospedale Umberto I, Venezia-Mestre,
e-mail: Gabriele.BittoloBon@ulss12.ve.it

Obesità addominale e rischio cardiometabolico

Le cinque variabili usate per identificare i soggetti con sindrome metabolica sono: la circonferenza addominale, i livelli plasmatici di trigliceridi e di colesterolo HDL, la pressione arteriosa e la glicemia [3-5] (Fig. 1). La raccomandazione di misurare la circonferenza addominale, anziché l'indice di massa corporea (*Body Mass Index*, BMI), riconosce il ruolo importante svolto dall'obesità addominale nella definizione del rischio cardiometabolico. L'obesità, infatti, è un fattore di rischio cardiovascolare meno definito rispetto ad altri fattori, quali fumo di sigaretta, ipertensione arteriosa, ipercolesterolemia o bassi valori di colesterolo HDL; non tutti gli obesi sono insulino-resistenti, o a rischio elevato di diabete. Viceversa è accertato che, per ogni classe di BMI, il sottogruppo con eccesso selettivo di grasso addominale mostra un rischio significativamente maggiore di sindrome metabolica, diabete di tipo 2 ed eventi vascolari [6,7].

L'insulino-resistenza può essere uno dei fattori maggiori che mettono in relazione l'obesità addominale con il rischio cardiovascolare. Favorisce, fra l'altro, l'alterata soppressione della lipolisi negli adipociti, cui consegue un elevato flusso al fegato di acidi grassi non esterificati (*Non Esterified Fatty Acids*, NEFA), responsabili a loro volta di insulino-resistenza, epatosteatosi, aumentata produzione di lipoproteine ricche di trigliceridi. In periferia, l'eccesso

di NEFA contribuisce alla disfunzione dell'endotelio vascolare. L'obesità addominale si associa anche a uno stato di flogosi cronica di basso grado e a uno stato trombofilico, per aumento della sintesi dell'inibitore dell'attivatore del plasminogeno (PAI-1) (Fig. 2). L'accumulo di grasso addominale si associa spesso al cosiddetto fenotipo lipoproteico aterogeno, caratterizzato da ipertrigliceridemia, ipocolesterolemia HDL e presenza in circolo di LDL "piccole e dense", particolarmente aterogene. L'obesità addominale correla altresì con la pressione arteriosa sistolica e il calo ponderale si associa a riduzione dei livelli tensivi [8].

Numerose citochine, alcune con azione proaterogena, sono prodotte dagli adipociti e soprattutto dai macrofagi, presenti nel tessuto adiposo addominale. Vari fattori possono indurre l'infiltrazione di macrofagi nel tessuto adiposo; è verosimile che un ruolo maggiore sia svolto dalla sintesi, da parte di adipociti ipertrofici, di chemochine come la *Monocyte Chemoattractant Protein-1* (MCP-1) o dall'azione locale di adipochine quali la leptina e l'adiponectina [9].

Benché i meccanismi che mettono in relazione l'obesità addominale con la morbilità e mortalità cardiovascolare non siano ancora del tutto chiari, le evidenze emergenti, che focalizzano l'attenzione sul rilascio di fattori proflogistici e protrombotici, sembrano guadagnare importanza rispetto alla teoria che poneva in primo piano il flusso portale di acidi grassi liberi e l'insulino-resistenza.

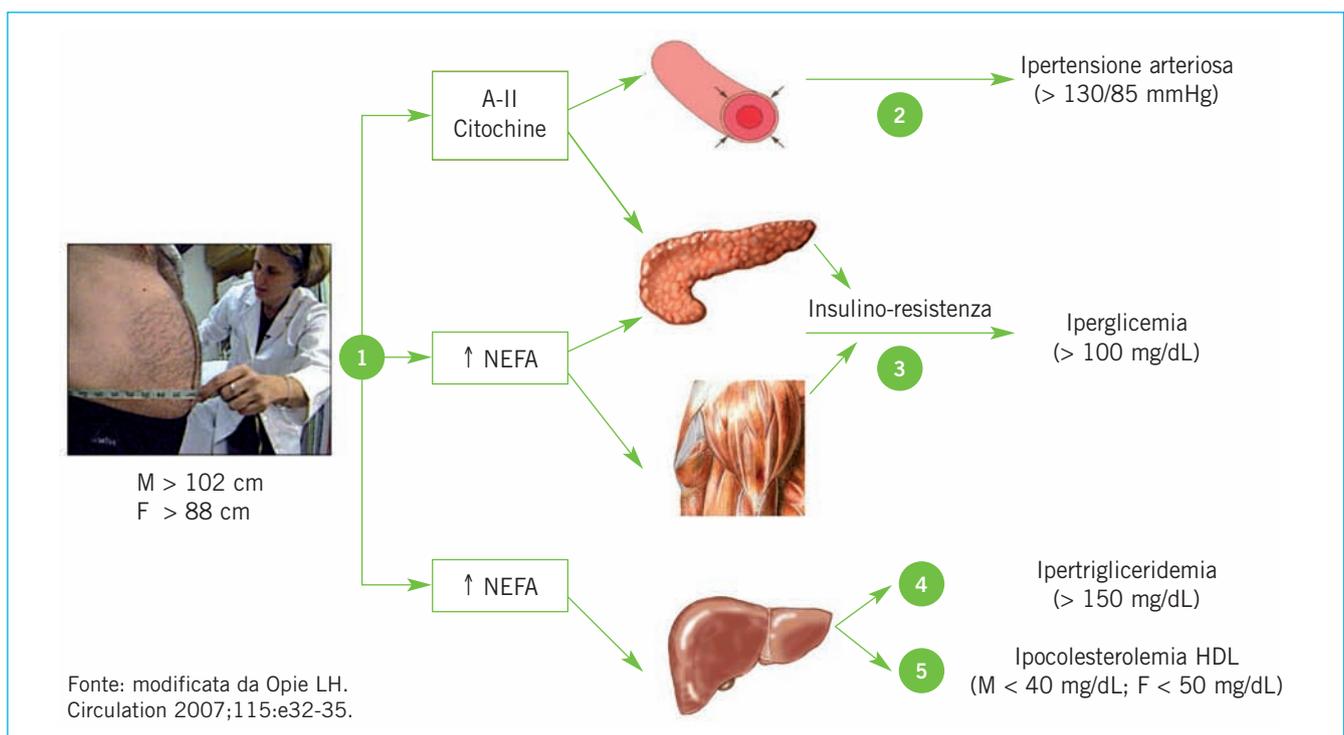


Figura 1 Sindrome metabolica: 3 su 5 o 1 + 2. La sindrome metabolica viene definita dall'associazione dei 5 fattori indicati nella figura. La compresenza di 3 di questi 5 fattori identifica la sindrome metabolica secondo i criteri NCEP-ATP III, accolti dall'American Heart Association [3]. L'International Diabetes Federation definisce invece la sindrome metabolica come associazione di obesità addominale (i cut-off riportati in figura si riferiscono alla popolazione caucasica) più altri 2 fattori di rischio. L'obesità addominale, attraverso la produzione di citochine e angiotensina II (A-II) e l'aumentato flusso portale e sistemico di acidi grassi liberi (*Non Esterified Fatty Acids*, NEFA), favorisce l'instaurarsi delle altre alterazioni che compongono la sindrome metabolica (M = maschi; F = femmine)

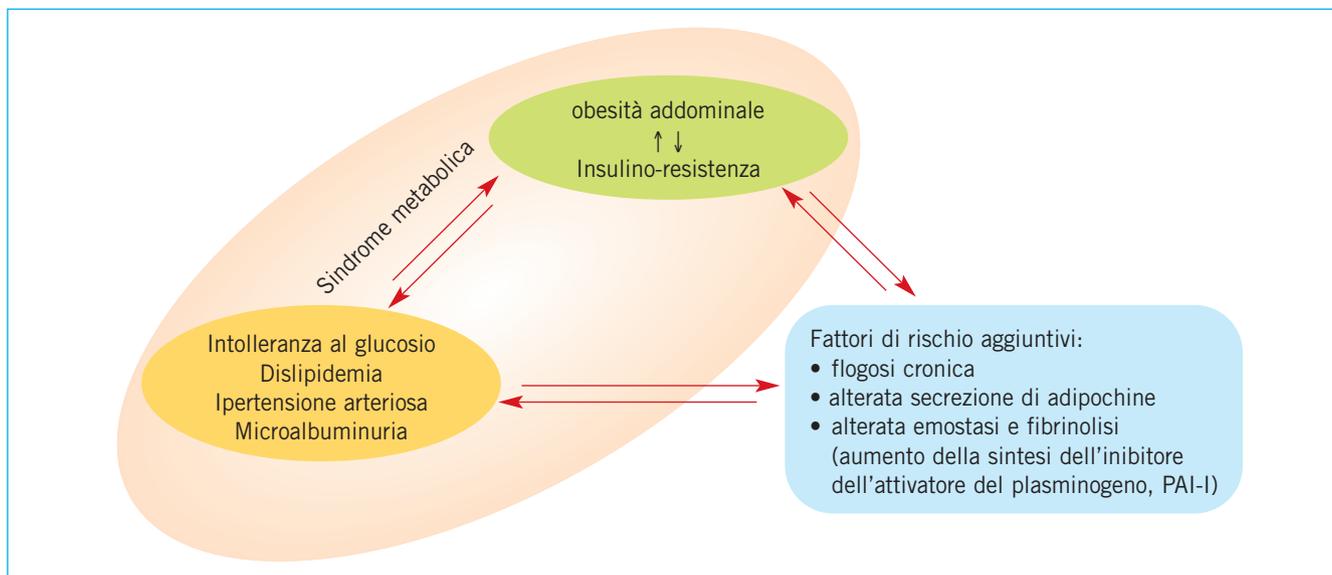


Figura 2 Rischio cardiometabolico globale. Obesità addominale e insulino-resistenza, elementi chiave della sindrome metabolica, hanno stretti rapporti sia con gli altri elementi classici della sindrome, sia con nuove componenti, quali flogosi cronica, alterata secrezione di adipochine e disturbi di emostasi e fibrinolisi

Il ruolo delle adipochine

Da tempo, ormai, il tessuto adiposo non è più considerato solo un deposito inerte di trigliceridi e la fonte di acidi grassi liberi. L'adipocita maturo si comporta come organo endocrino e paracrino [10]. Dopo la scoperta della leptina, quale ormone specifico prodotto dall'adipocita, altre adipochine si sono dimostrate in grado di intervenire su insulino-resistenza, alterazioni metaboliche e rischio cardiovascolare; le più importanti fra queste sono adiponectina, *Tumour Necrosis Factor-α* (TNF-α), PAI-I e visfatina.

La leptina stessa, i cui livelli plasmatici sono aumentati nell'obesità umana, sembra avere proprietà proaterogene, contribuendo all'insulino-resistenza, alterando la distensibilità vascolare e favorendo l'aggregazione piastrinica e la trombosi arteriosa [11].

L'adiponectina è espressa abbondantemente nell'adipocita, ma, a differenza di altre adipochine, i suoi livelli plasmatici sono ridotti nell'obesità addominale; è verosimile che il tessuto adiposo addominale produca un fattore inibente la sintesi di adiponectina, che alcuni identificano nel TNF-α. I livelli plasmatici di adiponectina, oltre che nell'obesità addominale, sono ridotti nel diabete di tipo 2 e nella cardiopatia ischemica. L'adiponectina si associa a una serie di benefici: migliora la sensibilità all'insulina nel tessuto adiposo, nel muscolo e nel fegato; favorisce il catabolismo ossidativo dei lipidi; migliora la vasodilatazione endotelio-dipendente; riduce l'espressione delle proteine di adesione; contrasta gli effetti negativi del TNF-α e delle LDL ossidate sulla funzione endoteliale; inibisce la differenziazione dei monociti e la formazione di cellule schiumose; inibisce l'attività delle metalloproteasi di matrice, proteggendo la placca dalla rottura. Grazie a queste azioni

l'adiponectina possiede, dunque, importanti proprietà antiaterogene, antidiabetiche e antinfiammatorie e, secondo alcuni autori, l'ipoadiponectinemia sarebbe l'elemento chiave per giustificare il rischio cardiometabolico nell'obesità addominale [12,13].

Il sistema degli endocannabinoidi nella modulazione del rischio cardiometabolico

Il sistema degli endocannabinoidi (EC) è un sistema di segnale intracellulare che gioca un ruolo importante nella regolazione dei fattori di rischio associati all'obesità in generale e all'obesità addominale in particolare [14,15]. L'aumentata attività del sistema EC promuove l'assunzione eccessiva di cibo sia nell'animale sia nell'uomo. Attraverso l'attività dei recettori CB₁, il sistema EC media l'assunzione di cibo sia a livello dell'ipotalamo, che controlla l'omeostasi energetica, sia nell'area limbica, che controlla aspetti più edonistici del cibarsi. Nell'animale, l'iniezione intrapotalamica di anandamide, agonista endogeno del recettore CB₁, determina un marcato aumento dell'appetito; tale effetto è inibito dalla presomministrazione di rimonabant, antagonista specifico del recettore CB₁. L'animale *knock-out* per il recettore CB₁ resta significativamente più magro dell'animale di controllo, nonostante preferisca una dieta più densa di calorie [16].

In uno studio sperimentale sul topo reso obeso con dieta ipercalorica, il trattamento con rimonabant per 5 settimane induce una riduzione significativa, anche se transitoria, dell'assunzione di cibo e un'altrettanto significativa riduzione del peso; questa si mantiene anche quando l'animale riprende ad alimentarsi come i controlli; nel contempo si cor-

regge l'insulino-resistenza e si riduce la concentrazione ematica di leptina e acidi grassi liberi [17].

I recettori CB_1 sono situati, oltre che nel sistema nervoso centrale, anche in molti siti periferici, quali l'intestino, il tessuto adiposo, il fegato e la muscolatura striata (Fig. 3). Nell'intestino gli agonisti del recettore CB_1 fanno aumentare l'assunzione di cibo, contrastando i segnali di sazietà provenienti dal tratto gastrointestinale. Nel fegato l'attivazione dei recettori CB_1 stimola varie vie metaboliche che conducono a un'aumentata sintesi di acidi grassi e contribuiscono all'ipertrofia del tessuto adiposo, all'epatosteatosi e alla dislipidemia proprie dell'obesità centrale. Anche il tessuto adiposo possiede recettori CB_1 e la loro espressione è amplificata nell'animale obeso; la somministrazione di cannabinoidi aumenta l'attività della lipasi tissutale e incrementa il deposito adiposo, mentre il rimonabant blocca questa attività [18]. Alcuni effetti del farmaco sembrano essere dovuti all'aumento della sintesi di adiponectina da parte dell'adipocita.

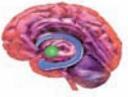
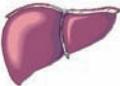
In conclusione, gli studi nell'animale dimostrano che il sistema EC regola l'assunzione di cibo attraverso meccanismi centrali e periferici, situati in più sedi. Gli antagonisti del recettore CB_1 nel sistema nervoso centrale e nel tratto gastrointestinale regolano l'assunzione di cibo e la sensazione di sazietà; nel fegato riducono la lipogenesi; nell'adipocita riducono l'insulino-resistenza e favoriscono la sintesi di adiponectina; nel muscolo aumentano il consumo di os-

sigeno e l'uptake di glucosio, contribuendo anche attraverso tale via a migliorare la sensibilità all'insulina [19] (Fig. 3).

Il blocco del recettore CB_1 nell'obesità umana

Vi sono dati che testimoniano l'iperattività del sistema EC nell'obesità umana. Rispetto al controllo normopeso, la femmina obesa mostra livelli degli endocannabinoidi endogeni anandamide e 1-2-arachidonoilglicerolo aumentati rispettivamente del 35% e del 52% [15]. In alcune forme di obesità umana è stata inoltre dimostrata una mutazione con ridotta espressione nel tessuto adiposo della *Fatty Acid Amide Hydrolase* (FAAH), l'enzima che idrolizza l'anandamide [20]. Questi dati suggeriscono che l'eccesso di produzione, o il difetto di inattivazione degli endocannabinoidi, rende alcuni individui più suscettibili all'obesità e indicano nel blocco del recettore CB_1 una nuova strategia terapeutica.

Quattro studi clinici, denominati *Rimonabant In Obesity/Overweight* (RIO) (*RIO-Europe*, *RIO-North America*, *RIO-Lipids* e *RIO-Diabetes*), hanno coinvolto oltre 6.000 pazienti, confermando l'utilità di questa strategia [21-24] (Fig. 4). Il blocco selettivo del recettore CB_1 con rimonabant ha determinato non solo una significativa riduzione del peso corporeo, ma anche la riduzione della circonferenza addominale, dei trigliceridi e dell'emoglobina glicata, e l'aumento del colesterolo HDL e dell'adiponectina; negli studi in cui la pre-

	Sito d'azione	Meccanismi	Effetti
	Ipotalamo <i>Nucleus accumbens</i>	↓ Assunzione di cibo	↓ Peso corporeo ↓ Circonferenza addominale
	Tessuto adiposo	↑ Adiponectina ↓ Lipogenesi	↓ Grasso addominale ↓ Dislipidemia ↑ Insulino-sensibilità
	Muscolo	↑ Uptake del glucosio	↑ Insulino-sensibilità
	Fegato	↓ Lipogenesi	↓ Dislipidemia ↑ Insulino-sensibilità
	Tratto gastrointestinale	↑ Sazietà	↓ Peso corporeo

Fonte: modificata da Woods SC. Am J Med 2007;120(3 Suppl 1):S19-25.

Figura 3 Localizzazione dei recettori CB_1 per gli endocannabinoidi ed effetti metabolici degli antagonisti CB_1

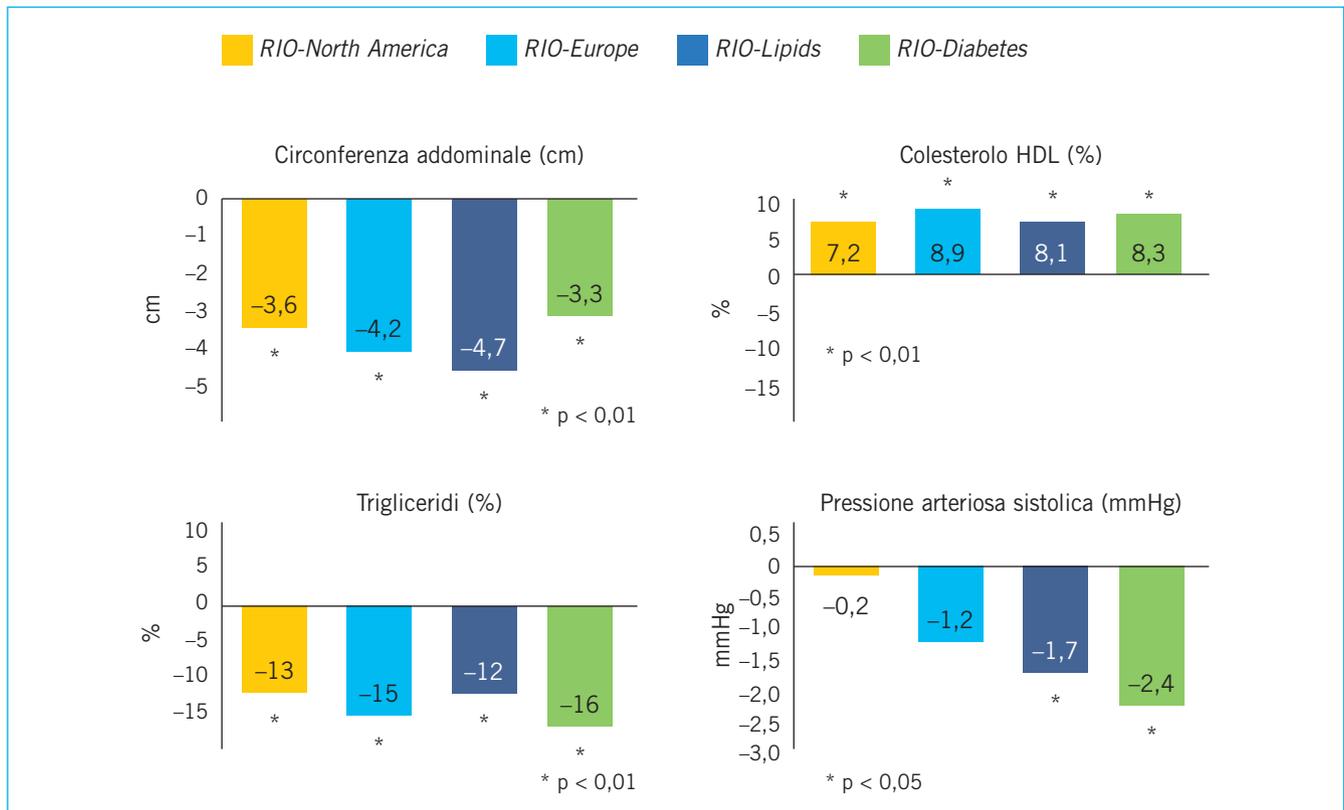


Figura 4 Variazioni percentuali, rispetto al placebo, di parametri della sindrome metabolica nei quattro studi *Rimonabant In Obesity/Overweight* (RIO)

valenza di ipertesi era maggiore (*RIO-Lipids* e *RIO-Diabetes*) si è anche osservata una lieve, ma significativa, riduzione della pressione arteriosa sistolica. In tali studi, dunque, il trattamento con rimonabant ha determinato un’ apprezzabile riduzione del rischio cardiometabolico globale.

Lo studio *RIO-North America*, durato due anni, ha dimostrato che il rimonabant al dosaggio di 20 mg, oltre a contribuire alla riduzione del peso e del rischio cardiometabolico, previene anche il recupero ponderale [23]. I pazienti inizialmente trattati con rimonabant, una volta passati al placebo nel secondo anno dello studio, hanno riguadagnato gran parte del peso perduto, mentre coloro che hanno assunto rimonabant 20 mg hanno mantenuto una riduzione media del peso di 7,4 kg rispetto ai valori di partenza. In generale, oltre il doppio dei pazienti trattati con rimonabant ha conseguito un calo ponderale $\geq 5\%$ e $\geq 10\%$ rispetto ai trattati con placebo (40% vs 19% e 17% vs 8%; $p < 0,001$). Si è inoltre osservato che il trattamento attivo, con la dose di 20 mg, insieme con un intervento dietetico standard, ha determinato un declino dal 34,8% al 21,2% della prevalenza di sindrome metabolica, definita con i criteri NCEP-ATP III (National Cholesterol Education Program/Adult Treatment Panel III), mentre nel gruppo placebo tale prevalenza si è di poco modificata (dal 31,7% al 29,2%).

Risultati del tutto analoghi sono stati conseguiti dallo studio *RIO-Europe*, nel quale, dopo un anno di trattamento con rimonabant 20 mg, si sono osservate una riduzione

media del peso corporeo di 8,6 kg, vs i 3,6 kg del gruppo placebo, e una riduzione della circonferenza addominale di 8,5 cm, vs i 4,5 cm del gruppo placebo. Al termine del periodo di trattamento si è riscontrata una significativa riduzione della percentuale di soggetti con sindrome metabolica (dal 42,2% al 19,6% nei trattati con rimonabant 20 mg; dal 39,9% al 31,4% nel gruppo placebo). Anche in questo studio si sono rilevate modificazioni favorevoli di trigliceridi e colesterolo HDL, non completamente correlate con la riduzione del peso corporeo [21].

Lo studio *RIO-Lipids* ha valutato l’effetto del rimonabant in oltre 1.000 pazienti obesi o in sovrappeso con dislipidemia non trattata. Durante il trattamento di un anno si sono osservati una riduzione del 15,8% dei trigliceridi e un aumento del colesterolo HDL del 23,4%, entrambi altamente significativi. Il colesterolo LDL non si è modificato, ma si è evidenziato un aumento delle dimensioni delle lipoproteine, con riduzione della porzione più aterogena (LDL “piccole e dense”). La concentrazione plasmatica di adiponectina è aumentata significativamente (+1,5 $\mu\text{g}/\text{mL}$; $p < 0,001$) nel gruppo trattato con rimonabant 20 mg rispetto al gruppo placebo, così come si è osservata una riduzione significativa di leptina e proteina C reattiva [22,23]. Circa il 50% della variazione dei suddetti parametri è risultata indipendente dalla perdita di peso [23].

Nel più recente studio *RIO-Diabetes*, oltre 1.000 pazienti diabetici obesi o in sovrappeso, già trattati con antidiabe-

fici orali, sono stati randomizzati al trattamento con rimonabant 20 mg, 5 mg o al placebo. Rispetto al placebo, la terapia con rimonabant 20 mg ha determinato una riduzione significativa del peso e della circonferenza addominale, cui si sono associati altri effetti metabolici favorevoli. Il doppio dei soggetti trattati con rimonabant 20 mg ha conseguito il target di $HbA_{1c} < 6,5\%$ rispetto al gruppo placebo (43% vs 21%; $p < 0,001$); in valore assoluto si è osservata una diminuzione dello 0,7% nel gruppo rimonabant 20 mg rispetto al placebo; si è valutato che oltre il 50% degli effetti sull'emoglobina glicosilata conseguiti con il rimonabant fossero indipendenti dalla riduzione del peso [24].

Gli studi RIO hanno dunque dimostrato che il blocco del recettore CB_1 per gli endocannabinoidi con rimonabant determina riduzione del peso e migliora il rischio cardiometabolico in pazienti obesi o in sovrappeso, inclusi i pazienti ad alto rischio con diabete o dislipidemia. L'effetto del farmaco sul rischio cardiometabolico sembra in parte indipendente dall'effetto sul peso corporeo.

Il trattamento con rimonabant non è esente da effetti collaterali: nausea, capogiri, ansia, depressione sono più frequenti nei trattati che nel gruppo di controllo; nel gruppo in trattamento attivo, inoltre, è maggiore il numero dei drop-out per effetti collaterali avversi. Tuttavia, la frequenza di eventi avversi nei trattati con rimonabant tende a essere più rilevante nella fase iniziale della terapia.

Come per ogni nuova terapia, la selezione accurata del paziente migliora il rapporto rischio/beneficio del farmaco. Nel caso specifico non dovranno essere trattati pazienti con depressione maggiore in corso e/o in terapia con farmaci antidepressivi e/o con precedenti importanti della stessa malattia.

Conclusioni

L'obesità addominale determina un aumento del rischio cardiometabolico con una serie di meccanismi che seguono vie consolidate – quali l'insulino-resistenza, il dismetabolismo glucidico, la dislipidemia e l'ipertensione – e vie meno convenzionali. Fra queste ultime assumono un ruolo sempre maggiore le adipochine (leptina e adiponectina), le citochine proinfiammatorie (interleuchina-6, $TNF-\alpha$, proteina C reattiva) e i fattori procoagulanti (PAI-I). L'intervento sull'obesità addominale riduce la prevalenza di sindrome metabolica, nuovi casi di diabete, la mortalità e morbilità cardiovascolare. Ovviamente la prima linea d'intervento è volta a modificare lo stile di vita, con dieta e attività fisica adeguate. I pazienti ad alto rischio, che non possono conseguire una riduzione apprezzabile di peso e modificazioni favorevoli del profilo cardiometabolico con il solo intervento sullo stile di vita, richiedono tuttavia un trattamento farmacologico a lungo termine.

Il riconoscimento che l'attivazione dei recettori per gli endocannabinoidi determina nell'animale un effetto anabolico netto, con meccanismi centrali e periferici, e che la somministrazione di antagonisti del recettore CB_1 riduce l'assun-

zione di cibo e il peso corporeo, migliorando il metabolismo glucidico e lipidico, ha permesso di disporre di un nuovo strumento terapeutico per il trattamento dell'obesità.

I risultati conseguiti dai quattro studi RIO mostrano che il trattamento con rimonabant, antagonista specifico del recettore CB_1 , riduce significativamente il rischio cardiometabolico rispetto al placebo, oltre a quanto atteso dalla sola diminuzione del peso corporeo. La maggiore frequenza di effetti collaterali osservata nei pazienti trattati con rimonabant suggerisce di riservare, per ora, il trattamento con il farmaco, in aggiunta all'intervento sullo stile di vita, soltanto ai soggetti con rischio cardiometabolico più elevato.

Bibliografia

- [1] Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, et al; National Heart, Lung, and Blood Institute; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation* 2004;110(2):227-39.
- [2] Bray GA, Bellanger T. Epidemiology, trends, and morbidities of obesity and the metabolic syndrome. *Endocrine* 2006;29(1):109-17.
- [3] Grundy SM, Brewer HB Jr, Cleeman JI, Smith SC Jr, Lenfant C; American Heart Association; National Heart, Lung, and Blood Institute. Definition of metabolic syndrome: report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Circulation* 2004;109(3):433-8.
- [4] Alberti KG, Zimmet P, Shaw J; IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome – a new worldwide definition. *Lancet* 2005;366(9491):1059-62.
- [5] Opie LH. Metabolic syndrome. *Circulation* 2007;115:e32-35.
- [6] Lebovitz HE, Banerji MA. Point: visceral obesity is causally related to insulin resistance. *Diabetes Care* 2002;28:2322-5.
- [7] Despres JP, Lemieux I. Abdominal obesity and metabolic syndrome. *Nature* 2006;444(7121):881-7.
- [8] Van Gaal LF, Mertens IL, De Block CE. Mechanisms linking obesity with cardiovascular disease. *Nature* 2006;444(7121):875-80.
- [9] Neels JG, Olefsky JM. Inflamed fat: what starts the fire? *J Clin Invest* 2006;116(1):33-5.
- [10] Matsuzawa Y. The metabolic syndrome and adipocytokines. *FEBS Lett* 2006;580(12):2917-21.
- [11] Mertens I, Considine RV, Van der Planken M, Van Gaal LF. Hemostasis and fibrinolysis in non-diabetic overweight and obese men and women. Is there still a role for leptin? *Eur J Endocrinol* 2006;155(3):477-84.
- [12] Kadowaki T, Yamauchi T, Kubota N, et al. Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome. *J Clin Invest* 2006;116(7):1784-92.
- [13] Oh DK, Ciaraldi T, Henry RR. Adiponectin in health and disease. *Diabetes Obes Metab* 2007;9(3):282-9.
- [14] Kirkham TC, Williams CM, Fezza F, Di Marzo V. Endocannabinoid levels in rat limbic forebrain and hypothalamus in relation to fasting, feeding and satiation: stimulation of eating by 2-arachidonoyl glycerol. *Br J Pharmacol* 2002;136(4):550-7.

- [15] Engeli S, Bohnke J, Feldpausch M, et al. Activation of the peripheral endocannabinoid system in human obesity. *Diabetes* 2005;54(10):2838-43.
- [16] Ravinet Trillou C, Delgorge C, Menet C, Arnone M, Soubrie P. CB1 cannabinoid receptor knockout in mice leads to leanness, resistance to diet-induced obesity and enhanced leptin sensitivity. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004;28(4):640-8.
- [17] Ravinet Trillou C, Arnone M, Delgorge C, et al. Anti-obesity effect of SR141716, a CB1 receptor antagonist, in diet-induced obese mice. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2003;284(2):R345-53.
- [18] Bensaid M, Gary-Bobo M, Esclangon A, et al. The cannabinoid CB1 receptor antagonist SR141716 increases Acrp30 mRNA expression in adipose tissue of obese *fa/fa* rats and in cultured adipocyte cells. *Mol Pharmacol* 2003;63(4):908-14.
- [19] Woods SC. Role of the endocannabinoid system in regulating cardiovascular and metabolic risk factors. *Am J Med* 2007;120(3 Suppl 1):S19-25.
- [20] Sipe JC, Waalen J, Gerber A, Beutler E. Overweight and obesity associated with a missense polymorphism in fatty acid amide hydrolase (FAAH). *Int J Obes (Lond)* 2005;29(7):755-9.
- [21] Van Gaal LF, Rissanen AM, Scheen AJ, Ziegler O, Rossner S; RIO-Europe Study Group. Effects of the cannabinoid-1 receptor blocker rimonabant on weight reduction and cardiovascular risk factors in overweight patients: 1-year experience from the RIO-Europe study. *Lancet* 2005;365(9468):1389-97.
- [22] Despres JP, Golay A, Sjostrom 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(20):2121-34.
- [23] 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(7):761-75.
- [24] Scheen AJ, Finer N, Hollander P, Jensen MD, Van Gaal LF; RIO-Diabetes Study Group. Efficacy and tolerability of rimonabant in overweight or obese patients with type 2 diabetes: a randomised controlled study. *Lancet* 2006;368(9548):1660-72.