



L'antagonisme des cannabinoïdes améliore le syndrome métabolique – moins de plaisir à manger, mais parfois aussi moins de joie de vivre ...

Rolf Stöckli, Ulrich Keller

Klinik für Endokrinologie, Diabetologie und Klinische Ernährung, Universitätsspital Basel

Quintessence

- Le rimonabant (Acomplia®) est le premier antagoniste sélectif du récepteur cannabinoïde de type 1 utilisé dans le traitement de plusieurs facteurs de risque cardiovasculaires, dont l'obésité viscérale et partiellement aussi l'abus de tabac.
- Quatre grandes études cliniques ayant duré jusqu'à deux ans au maximum ont montré que le rimonabant 20 mg par jour fait perdre du poids et diminue la circonférence abdominale, améliore le profil lipidique et abaisse légèrement la tension artérielle. Pour les patients atteints de diabète de type 2, l'HbA_{1c} a diminué.
- L'indication au rimonabant est considérée chez des diabétiques obèses ayant un syndrome métabolique, après qu'un régime et davantage d'activité physique n'aient pas permis de contrôler la situation métabolique de manière satisfaisante. Dans l'obésité sans autre facteur de risque, la perte pondérale n'est généralement pas satisfaisante, l'effet du traitement disparaît après l'arrêt du médicament.
- Le rimonabant semble être généralement bien toléré, son principal effet indésirable étant la nausée. Une certaine prudence est de rigueur chez les patients souffrant de troubles anxieux et de dépression, du fait qu'une aggravation de leur symptomatologie est possible sous rimonabant. Les patients souffrant de graves dépressions ou sous traitement antidépresseur ne doivent pas être traités par rimonabant.
- La question de savoir si le rimonabant a un effet bénéfique sur certains paramètres cardiovasculaires (par ex. infarctus du myocarde et accident vasculaire cérébral) est encore ouverte et fait actuellement l'objet d'études.

Summary

Cannabinoid blockade improves metabolic syndrome: less appetite for food, but sometimes less zest for life too ...

- *Rimonabant (Acomplia®) is the first selective antagonist of endocannabinoid receptor type 1 to become available and is effective in the treatment of several cardiovascular risk factors such as visceral obesity and, to some extent, smoking.*
- *Four large clinical trials lasting up to 2 years have demonstrated the beneficial effect of 20 mg rimonabant daily on body weight and waist circumference, lipid profile and blood pressure. In patients with type 2 diabetes mellitus HbA_{1c} was lowered significantly.*
- *Rimonabant is indicated in the treatment of overweight patients with type 2 diabetes and metabolic syndrome, where lifestyle changes prove insufficiently effective.*

Introduction

Les maladies cardiovasculaires sont les principales causes de morbidité et de mortalité dans notre société. En raison de leur incidence et de leur prévalence en progression, des études aux Etats-Unis ont déjà prédit une régression de l'espérance de vie pour le 21^e siècle, conséquence directe de la pandémie d'obésité et de ses complications métaboliques, de même que principal facteur de risque de maladies athérosclérotiques. Contrairement à l'opinion précédemment bien établie que le tissu adipeux n'est qu'un dépôt d'énergie, il s'agit d'un tissu métaboliquement actif, dont les produits («adipokines») contribuent considérablement à l'insulinorésistance, à la dysfonction endothéliale et à l'athérogenèse. L'obésité abdominale, mesurée cliniquement par la circonférence abdominale, n'est donc pas un facteur physiopathologique isolé, mais accompagne une hypertension, une intolérance au glucose et une dyslipidémie. Tout cela a donné le concept de «syndrome métabolique», permettant d'identifier les individus courant un risque nettement accru de maladies athérosclérotiques (tab. 1 ↻).

Une action efficace sur les facteurs de risque cardiometaboliques, dont l'arrêt du tabac et la correction du poids, a une influence bénéfique sur l'issue clinique. La perte pondérale est donc un pilier

Tableau 1. Définition du syndrome métabolique selon les critères ATP-III [24].

Trois des critères suivants doivent être remplis:
glycémie à jeun $\geq 5,6$ mmol/l
circonférence abdominale ≥ 102 cm (hommes), ≥ 88 cm (femmes)
triglycérides sériques $\geq 1,7$ mmol/l
HDL cholestérol < 1 mmol/l (hommes), $< 1,2$ mmol/l (femmes)
tension artérielle $\geq 130/85$ mm Hg


Conflit d'intérêts: Ulrich Keller a collaboré à des colloques sponsorisés par Sanofi-Aventis.

- *Rimonabant appears to be well tolerated, the main side effect being nausea. It is not indicated in patients with anxiety disorders or depression.*
- *The effect of rimonabant on hard clinical endpoints such as cardiovascular mortality is unknown and forms the subject of ongoing studies.*

majeur, si ce n'est le pilier central du traitement des personnes obèses présentant un risque cardiovasculaire accru.

Système des endocannabinoïdes

Le chanvre (*cannabis sativa*) est cultivé depuis plus de 4000 ans dans de nombreuses régions du globe. Son principal alcaloïde psychoactif est le Δ -9-tétrahydrocannabinoïde (THC), mais il contient plus de 60 autres cannabinoïdes actifs.

Les cannabinoïdes agissent par interaction sur leurs récepteurs spécifiques, CB₁ et CB₂, décrits dans les années 1980 et dont la structure a été précisée ultérieurement [1, 2] (tab. 2 ). Les récepteurs CB₁ se trouvent surtout dans le système nerveux central [3] et le tissu adipeux [4], mais aussi dans le myocarde [5], l'endothélium vasculaire [6] et les synapses nerveuses. Les récepteurs CB₂ sont surtout localisés dans les lymphocytes et les macrophages [7]. L'existence d'un récepteur CB₃ est postulée, mais il n'a pas encore été découvert [8].

Deux ligands endogènes ont été décrits jusqu'ici: l'amandamide (arachidonylethanolamide) et le 2-arachidonoglycérol (2-AG) dont le rôle physiologique n'a pas encore été définitivement établi. Les taux plasmatiques d'endocannabinoïdes sont augmentés chez les animaux en surpoids; des taux d'endocannabinoïdes ont été trouvés plus élevés chez des diabétiques de type 2 obèses que chez des témoins comparables [9–11].

Les effets psychotropes des cannabinoïdes sont connus depuis fort longtemps, mais ce n'est qu'assez récemment que leur ont été découverts des effets cardiovasculaires et métaboliques. L'administration à court terme de cannabinoïdes a provoqué une vasodilatation et une tachycardie avec différents effets sur la tension artérielle [12], à moyen terme ils produisent une hypotension et une bradycardie dépendant du CB₁ [13, 14]. Les cannabinoïdes induisent une vasodilatation dans plusieurs systèmes vasculaires, par augmentation du NO (oxyde nitrique) endothélial [15], mais une partie de cette vasodilatation est probablement indépendante du système du récepteur CB₁. Globalement, dans des conditions normales, le système des endocannabinoïdes semble être hémodynamiquement inactif.

Le contrôle de l'apport alimentaire et de la composition de l'organisme est notamment influencé par le système des endocannabinoïdes; ils stimulent l'appétit en agissant sur le centre de l'appé-

tit au niveau de l'hypothalamus via les récepteurs CB₁ [16]. Une injection d'endocannabinoïdes ou de Δ -9-THC provoque une augmentation de la prise de nourriture [17]. Les souris knock-out pour le récepteur CB₁ sont phénotypiquement minces et «résistantes» à l'égard d'une alimentation riche en graisses et en énergie [16, 18]. Chez l'être humain, la consommation régulière de cannabis augmente également l'appétit et l'apport calorique. Le THC de synthèse (dronabinol) s'utilise occasionnellement dans le traitement de la nausée et du vomissement induits par la chimiothérapie, de même que dans l'anorexie de l'infection VIH, mais il n'est pas admis en Suisse.

Dans le foie, les endocannabinoïdes peuvent stimuler la synthèse de novo d'acides gras en passant par le récepteur CB₁ [19].

Le rimonabant a été décrit pour la première fois en 1994 comme antagoniste sélectif du récepteur CB₁. En expérimentation animale, il provoque une perte de poids significative.

Rimonabant: résultats des études cliniques

Les effets d'un traitement de rimonabant ont été examinés pendant une année sur le poids corporel et les paramètres du syndrome métabolique,

Tableau 2. Histoire du système des endocannabinoïdes.

1964	
	Isolement du Δ -9 THC, substance active de <i>cannabis sativa</i>
1988	
	Découverte du récepteur des cannabinoïdes dans le cerveau de rat
1990	
	Clonage du récepteur CB ₁ G-protein-coupled (rat)
1991	
	Clonage du récepteur CB ₁ humain
1992	
	Découverte de l'amandamide, le premier cannabinoïde endogène
1993	
	Clonage du récepteur CB ₂ périphérique
1994	
	Caractérisation du premier antagoniste sélectif du récepteur CB ₁ : le rimonabant
1995	
	Isolement d'un second endocannabinoïde dans le cerveau (2-AG)
2004	
	Présentation de RIO-Lipids, RIO-Europe 1 year, STRATUS-US, RIO-NorthAmerica
2005	
	Publication de RIO-Europe, RIO-Lipids
2006	
	Publication de RIO-NorthAmerica

dans quatre grandes études cliniques, RIO (Rimonabant In Obesity). Les principaux résultats sont présentés au tableau 3 et brièvement commentés ci-dessous:

L'étude RIO-Lipids [20] a suivi 1036 patients obèses (BMI 34 kg/m²) ayant une dyslipidémie non traitée, randomisés pour recevoir soit du rimonabant, 20 mg ou 5 mg, soit un placebo. La perte pondérale nette (après soustraction de la perte sous placebo) après un an a été de 5,4 kg en moyenne à la dose la plus élevée (20 mg/j), contre 1,6 kg à la dose la plus faible (5 mg/j). 33% des patients à la dose la plus élevée ont perdu plus de 10% de leur poids, contre 11% dans le groupe à la dose la plus faible. Le profil lipidique a lui aussi été favorablement influencé, avec une amélioration nette du cholestérol HDL de +8% et des triglycérides de -12%, sans effet sur le cholestérol LDL, mais il y a eu un déplacement des particules LDL vers les plus volumineuses, moins athérogènes.

La protéine adiponectine, produite dans le tissu adipeux, est associée à la sensibilité à l'insuline et stimule l'oxydation des acides gras; dans l'obésité, ses concentrations sériques sont diminuées, mais sous traitement de rimonabant, elles ont augmenté plus que sous l'effet de la seule perte pondérale. Au terme de cette étude, la proportion de patients ayant un syndrome métabolique selon les recommandations ATP-III a été de 25,8% dans le groupe traitement actif, soit nettement plus basse que dans le groupe placebo, qui a été de 41%.

Ces résultats ont été confirmés dans l'étude RIO-EUROPE [21]. La perte pondérale nette a été de 4,8 kg à un an sous 20 mg de rimonabant, et les changements du profil lipidique ont été comparables.

L'étude RIO-North-America [22] a suivi la perte pondérale de 3045 patients même après l'interruption du médicament. Après un an de traitement, les patients ont été une nouvelle fois randomisés: soit poursuite du traitement soit passage au placebo. Les résultats à un an ont été comparables à ceux des autres études: perte de poids nette de 4,7 kg, cholestérol HDL +7%, triglycérides -13%. Après deux ans, la poursuite du traitement a permis de maintenir la perte de poids atteinte après un an, ce qui n'a par contre pas été le cas d'une grande partie des patients sous placebo.

L'étude RIO-Diabetes [23] a suivi 1047 patients ayant un diabète de type 2 traités par antidiabétiques oraux (metformine surtout) et un BMI de 27-40 kg/m². La perte pondérale (-3,9 kg) et l'amélioration du profil lipidique ont également été comparables à celles des autres études. L'HbA_{1c}, de 7,3% au départ, a pu être abaissée de 0,6% en moyenne après un an, contre 0,1% d'augmentation sous placebo.

L'influence sur la tension artérielle observée dans les études RIO n'a été que très modeste, avec une baisse de 1 à 3 mm Hg, mais ces études n'ont inclus que des patients ayant une tension normale à légèrement augmentée. Avec le mode d'action décrit plus haut, toute influence directe sur la tension artérielle allant au-delà de celle obtenue par la seule perte pondérale semble toutefois improbable.

Les études STRATUS, non encore publiées, ont examiné l'effet potentiel du rimonabant en tant que soutien à la désaccoutumance au tabac. La proportion d'abstinence à un an a été de 36% sous 20 mg de rimonabant et de 20% sous placebo. Le rimonabant a en outre permis de prévenir l'augmentation de poids après l'arrêt du tabac (+3,7 kg sous placebo).

Tableau 3. Résultats des études Rimonabant In Obesity (RIO) après une année.

	Population	% de follow-up	Comparaison	Amélioration après déduction placebo sous rimonabant 20 mg (moyennes et IC 95%)			
				Poids (kg)	Circonférence abdominale (cm)	Cholestérol HDL (%)	Triglycérides (%)
RIO-Europe [21]	1507 pat. (surpoids/obésité); 41 % avec hypertension, 61 % avec dyslipidémie	61%	Rimonabant 20 mg/j (599) vs rimonabant 5 mg/j (603) vs placebo (305)	4,8 (3,9-5,7)	4,1 (3,9-5,1)	9 (6-12)	15 (10-21)
RIO-Lipids [20]	1036 pat. (obésité/surpoids) avec dyslipidémie non traitée	62%	Rimonabant 20 mg/j (346) vs rimonabant 5 mg/j (345) vs placebo (342)	5,4 (4,6-6,2)	4,7 (3,7-5,7)	8 (5-11)	12 (6-19)
RIO-North America [22]	3045 pat. (obésité/surpoids); 30 % avec hypertension, 63 % avec dyslipidémie	53%	Rimonabant 20 mg/j (1222) vs rimonabant 5 mg/j (1216) vs placebo (607)	4,7 (4,1-5,4)	3,6 (2,9-4,3)	7 (6-9)	13 (9-18)
RIO-Diabetes [23]	1047 pat. avec un diabète de type 2	66%	Rimonabant 20 mg/j (339) vs rimonabant 5 mg/j (358) vs placebo (348)	3,9 (3,2-4,6)	3,3 (2,4-4,1)	8 (6-11)	16 (10-23)

L'étude CRESCENDO examine l'effet du rimonabant sur les complications cardiovasculaires de patients à haut risque. Ses résultats sont attendus pour 2011.

Admission en Suisse

Le rimonabant (Acomplia® de la Maison Sanofi-Aventis SA) a été admis dans la Liste des spécialités de l'Office fédéral de la santé publique le 1^{er} mai 2007 et pris en charge par les caisses maladie pour le traitement de patients obèses (BMI >28 kg/m²) ayant un diabète de type 2 et traités par un antidiabétique oral au moins, de même que pour celui de patients obèses non diabétiques

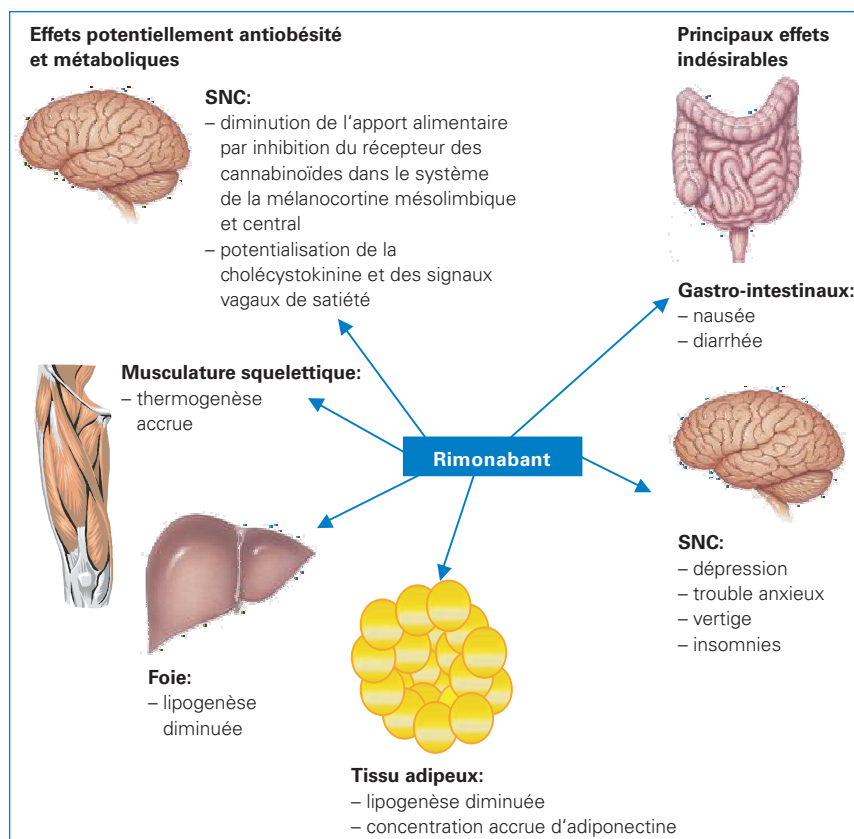


Figure 1 Mécanisme d'action et conséquences des effets antiobésité du rimonabant; principaux effets indésirables.

Tableau 4. Caractéristiques pharmacologiques du rimonabant.

Mécanisme d'action	Blocage du récepteur des endocannabinoïdes (CB1)
Dose usuelle	20 mg, 1x par jour
Résorption	Inconnue
Liaison aux protéines plasmatiques	99,9%
Pic de concentration plasmatique après	2 h
Métabolisme	Cytochrome 3A4 hépatique et par aminohydrolase, aucun métabolite actif
Élimination	Élimination biliaire et excrétion fécale (86%)
Demi-vie d'élimination moyenne	6-9 jours (16 jours chez les obèses)

ayant un BMI >35 kg/m²; avec une assurance complémentaire, ce traitement est pris en charge à partir d'un BMI >28 kg/m². Au-delà d'un an, le remboursement n'est consenti que pour les diabétiques ayant perdu 5% de leur poids et/ou baissé leur HbA_{1c} de 0,5% ou plus. Chez les non diabétiques, ce traitement n'est remboursé qu'avec une perte de poids d'au moins 10% après un an. En cas de résultat positif, Acomplia® est ensuite pris en charge à vie.

Pharmacologie

La dose journalière recommandée de rimonabant est de 20 mg en prise unique; il est rapidement résorbé et fortement lié aux protéines plasmatiques. Il est métabolisé par le cytochrome P450 (CYP)3A et des amidohydrolases (hépatiques) sans formation de métabolites actifs (tab. 4). Le rimonabant ne doit donc être administré qu'avec précaution en même temps que les puissants inhibiteurs du CYP3A4 tels que kétoconazole, itraconazole, ritonavir ou clarithromycine; il est admis que les inducteurs enzymatiques tels que millepertuis, carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne et rifampicine font diminuer la concentration plasmatique du rimonabant et en atténuent du même coup l'efficacité.

Sa demi-vie d'élimination moyenne est de 6 à 9 jours, jusqu'à 16 jours dans l'obésité, et son état d'équilibre (steady state) est atteint après 25 jours. Son élimination se fait essentiellement par métabolisation hépatique et excrétion biliaire. Du fait que 3% seulement du rimonabant sont éliminés par les urines, aucune influence de l'insuffisance rénale sur sa pharmacocinétique n'est à craindre.

Effets indésirables et sécurité

Les données des études sur deux ans montrent en général une bonne tolérance et une bonne sécurité du rimonabant. La proportion de drop-outs dans les quatre études RIO a été élevée, 36 à 49%, mais typique des études sur l'obésité et sans différence par rapport aux groupes placebo. L'effet indésirable le plus fréquent a été la nausée, avec 12% en moyenne. Les effets neuropsychologiques devraient être cliniquement importants, avec une incidence accrue de troubles anxieux (1,0% contre 0,3% sous placebo) et de dépressions (2,2 à 3,0% contre 1,3% sous placebo). Ces troubles ont été des critères d'exclusion dans ces études. Les patients chez lesquels est indiqué un traitement de rimonabant (obésité et/ou syndrome métabolique) souffrent cependant souvent d'un trouble dépressif, susceptible de devenir manifeste ou de s'accroître sous un tel traitement.

Le risque d'aggravation d'une dépression, pouvant aller jusqu'au risque suicidaire, a été la raison pour laquelle la Food and Drug Administration (FDA)

n'a pas encore admis ce médicament sur le marché américain. Les instances européennes n'ont pas remis en question l'admission, mais ont exigé l'avertissement que les patients ayant des dépressions connues ou sous antidépresseurs ne doivent pas recevoir de rimonabant.

Perspectives

Les publications des études STRATUS (traitement de soutien dans l'abstinence du tabac) sont attendues; ce sont trois études portant sur un total de 6631 participants.

L'étude STRADIVARIUS (phase III, phase de recrutement terminée) examine l'influence du rimonabant

sur les plaques athérosclérotiques de patients ayant une sténose de 20 à 50% d'une artère coronaire, confirmée par échographie intra-artérielle. L'étude à long terme la plus importante (CRESCENDO) est en phase de recrutement. 17 000 patients ayant un risque cardiovasculaire nettement accru seront suivis pendant probablement dix ans quant à leurs complications cardiovasculaires. D'autres études chez des diabétiques en sont également en phase de recrutement («prédiabète», traitement combiné rimonabant plus insuline).

Remerciements

Les auteurs remercient cordialement le Dr Christian Meier, 4055 Bâle, endocrinologue, de ses remarques et suggestions à la lecture du manuscrit.

Références

- Matsuda LA, Lolait SJ, Brownstein MJ, Young AC, Bonner TI. Structure of a cannabinoid receptor and functional expression of the cloned cDNA. *Nature*. 1990;346(6284):561–4.
- Munro S, Thomas KL, Abu-Shaar M. Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids. *Nature*. 1993;365(6441):61–5.
- Herkenham M, Lynn AB, Little MD, Johnson MR, Melvin LS, de Costa BR, et al. Cannabinoid receptor localization in brain. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1990;87(5):1932–6.
- Bensaid M, Gary-Boho M, Esclangon A, Maffrand JP, Le Fur G, Oury-Donat F, et al. The cannabinoid CB1 receptor antagonist SR141716 increases Acp30 mRNA expression in adipose tissue of obese fa/fa rats and in cultured adipocyte cells. *Mol Pharmacol*. 2003;63(4):908–14.
- Bonz A, Laser M, Kullmer S, Kniesch S, Babin-Ebell J, Popp V, et al. Cannabinoids acting on CB1 receptors decrease contractile performance in human atrial muscle. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2003;41(4):657–64.
- Liu J, Gao B, Mirshahi F, Sanyal AJ, Khanolkar AD, Makriyanis A, et al. Functional CB1 cannabinoid receptors in human vascular endothelial cells. *Biochem J*. 2000;346Pt 3:835–40.
- Hanus L, Breuer A, Tchilibon S, Shiloah S, Goldenberg D, Horowitz M, et al. HU-308: a specific agonist for CB(2), a peripheral cannabinoid receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1999;96(25):14228–33.
- Fride E, Ffox A, Rosenberg E, Faigenboim M, Cohen V, Barda L, et al. Milk intake and survival in newborn cannabinoid CB1 receptor knockout mice: evidence for a "CB3" receptor. *Eur J Pharmacol*. 2003;461(1):27–34.
- Bluher M, Engeli S, Kloting N, Berndt J, Fasshauer M, Batkai S, et al. Dysregulation of the peripheral and adipose tissue endocannabinoid system in human abdominal obesity. *Diabetes*. 2006;55(11):3053–60.
- Engeli S, Bohnke J, Feldpausch M, Gorzelniak K, Janke J, Batkai S, et al. Activation of the peripheral endocannabinoid system in human obesity. *Diabetes*. 2005;54(10):2838–43.
- Matias I, Gonthier MP, Orlando P, Martiadis V, De Petrocellis L, Cervino C, et al. Regulation, function, and dysregulation of endocannabinoids in models of adipose and beta-pancreatic cells and in obesity and hyperglycemia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(8):3171–80.
- Huestis MA, Sampson AH, Holicky BJ, Henningfield JE, Cone EJ. Characterization of the absorption phase of marijuana smoking. *Clin Pharmacol Ther*. 1992;52(1):31–41.
- Benowitz NL, Jones RT. Cardiovascular effects of prolonged delta-9-tetrahydrocannabinol ingestion. *Clin Pharmacol Ther*. 1975;18(3):287–97.
- Lake KD, Compton DR, Varga K, Martin BR, Kunos G. Cannabinoid-induced hypotension and bradycardia in rats mediated by CB1-like cannabinoid receptors. *J Pharmacol Exp Ther*. 1997;281(3):1030–7.
- Deutsch DG, Goligorsky MS, Schmid PC, Krebsbach RJ, Schmid HH, Das SK, et al. Production and physiological actions of anandamide in the vasculature of the rat kidney. *J Clin Invest*. 1997;100(6):1538–46.
- Cota D, Marsicano G, Tschöp M, Grubler Y, Flachskamm C, Schubert M, et al. The endogenous cannabinoid system affects energy balance via central orexigenic drive and peripheral lipogenesis. *J Clin Invest*. 2003;112(3):423–31.
- 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.
- 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.
- Osei-Hyiaman D, DePetrillo M, Pacher P, Liu J, Radaeva S, Batkai S, et al. Endocannabinoid activation at hepatic CB1 receptors stimulates fatty acid synthesis and contributes to diet-induced obesity. *J Clin Invest*. 2005;115(5):1298–305.
- Despres JP, Golay A, Sjostrom L. Effects of rimonabant on metabolic risk factors in overweight patients with dyslipidemia. *N Engl J Med*. 2005;353(20):2121–34.
- Van Gaal LF, Rissanen AM, Scheen AJ, Ziegler O, Rossner S. 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.
- Pi-Sunyer FX, Aronne LJ, Heshmati HM, Devin J, Rosenstock J. 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.
- Scheen AJ, Finer N, Hollander P, Jensen MD, Van Gaal LF. Efficacy and tolerability of rimonabant in overweight or obese patients with type 2 diabetes: a randomised controlled study. *Lancet*. 2006;368(9548):1660–72.
- Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001;285(19):2486–97.

Correspondance:
Prof. Ulrich Keller
Klinik für Endokrinologie,
Diabetologie
und Klinische Ernährung
Universitätsspital
CH-4031 Basel
ukeller@uhbs.ch