

Cannabinoid-Blockade verbessert das metabolische Syndrom – weniger Lust am Essen, aber manchmal auch weniger Lust am Leben ...

Rolf Stöckli, Ulrich Keller

Klinik für Endokrinologie, Diabetologie und Klinische Ernährung, Universitätsspital Basel



Quintessenz

- Rimonabant (Acomplia®) ist der erste verfügbare selektive Blocker des Cannabinoid-Rezeptors Typ 1 und wirkt in der Behandlung von verschiedenen kardiovaskulären Risikofaktoren, darunter viszeraler Adipositas und teilweise auch von Nikotinabusus.
- Vier grosse klinische Studien mit einer Dauer bis maximal zwei Jahre zeigten, dass 20 mg Rimonabant täglich das Körpergewicht und den Bauchumfang senkt, das Lipidprofil verbessert und den Blutdruck leicht senkt. Bei Diabetes Typ 2 sank das HbA_{1c} eindeutig.
- Die Indikation für Rimonabant sehen wir bei übergewichtigen Diabetikern mit metabolischem Syndrom, wenn eine Umstellung der Ernährung und vermehrte Bewegung noch keine befriedigende Stoffwechselkontrolle bewirkt hat. Bei Adipositas ohne Risikofaktoren ist das Ausmass der Gewichtsreduktion meist unbefriedigend, die Wirkung der Therapie lässt nach, wenn das Medikament abgesetzt wird.
- Rimonabant scheint im allgemeinen gut verträglich zu sein, Hauptnebenwirkung ist Nausea. Vorsicht ist bei Patienten mit Angststörungen und Depression angezeigt, eine Verschlechterung der Symptomatik ist unter Rimonabant möglich. Patienten mit erheblichen Depressionen oder mit antidepressiver Medikation sollten nicht mit Rimonabant behandelt werden.
- Ob Rimonabant eine günstige Wirkung auf kardiovaskuläre Endpunkte (z.B. Myokardinfarkt- und Schlaganfallrisiko) hat, ist noch offen und Gegenstand laufender Studien.

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.*

Einleitung

Kardiovaskuläre Erkrankungen gehören zu den Hauptursachen von Morbidität und Mortalität in unserer Gesellschaft. Wegen deren steigenden Inzidenz und Prävalenz haben in den USA Untersuchungen bereits einen Rückgang der Lebenserwartung für das 21. Jahrhundert vorausgesagt, dies als direkte Folge der Adipositas-Pandemie und seiner metabolischen Komplikationen sowie als wesentlicher Risikofaktor für atherosklerotische Erkrankungen.

Entgegen der früheren Meinung, Fettgewebe sei ein reines Energiedepot, handelt es sich dabei um ein metabolisch aktives Gewebe, dessen Produkte («Adipokine») wesentlich zu Insulinresistenz, vaskulärer endothelialer Dysfunktion und zu Atherogenität beitragen. Abdominelle Adipositas, klinisch erfasst durch einen vergrösserten Bauchumfang, ist somit kein isolierter pathophysiologischer Faktor, sondern tritt oft gemeinsam mit Hypertonie, gestörter Glukosetoleranz und Dyslipidämie auf. Diese Erkenntnis hat zum Begriff «Metabolisches Syndrom» geführt, das Individuen mit einem deutlich erhöhten Risiko für die Entstehung von atherosklerotischen Erkrankungen identifiziert (Tab. 1 ↩).

Eine erfolgreiche Beeinflussung von kardio-metabolischen Risikofaktoren inklusive Nikotinstop und Reduktion von Übergewicht zeigt einen günstigen

Tabelle 1. Definition des Metabolischen Syndroms nach ATP-III-Kriterien [24].


Drei der folgenden Kriterien müssen erfüllt sein:
Nüchtern Plasmaglukose $\geq 5,6$ mmol/L
Bauchumfang ≥ 102 cm Männer, ≥ 88 cm Frauen
Serum-Triglyzeride $\geq 1,7$ mmol/L
HDL Cholesterin $< 1,0$ mmol/L Männer, $< 1,2$ mmol/L Frauen
Blutdruck $\geq 130/85$ mm Hg

Interessenkonflikt: Ulrich Keller hat an Fortbildungen, die von Sanofi-Aventis unterstützt wurden, mitgewirkt.

- *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.*

Einfluss auf das klinische Outcome. Eine Gewichtsreduktion ist somit ein wesentlicher, wenn nicht gar zentraler Bestandteil einer Behandlung von übergewichtigen Personen mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko.

Das Endocannabinoidsystem

Hanf (*Cannabis sativa*) wird seit über 4000 Jahren in vielen Teilen der Welt angebaut. Sein hauptsächlich psychoaktiv wirksames Alkaloid ist Δ -9-Tetrahydrocannabinoid (THC), die Pflanze enthält jedoch über 60 weitere aktive Cannabinoide. Cannabinoide wirken durch Interaktion an spezifische Rezeptoren, CB₁ und CB₂, die in den 80er Jahren beschrieben und später in der Struktur aufgeklärt wurden [1, 2] (Tab. 2 ). CB₁-Rezeptoren werden vor allem im ZNS [3] und im Fettgewebe [4], aber auch im Myokard [5], vaskulären Endothel [6] und in neuronalen Synapsen gefunden. CB₂-Rezeptoren sind hauptsächlich in Lymphozyten und in Makrophagen lokalisiert [7]. Die Existenz eines CB₃-Rezeptors wird postuliert, der Nachweis ist jedoch noch nicht gelungen [8].

Zwei endogene Liganden wurden bisher beschrieben: Anandamide (Arachidonylethanolamid) und 2-Arachidonoylglycerol (2-AG), deren physiologische Rolle noch nicht definitiv geklärt ist. Endocannabinoidspiegel im Plasma sind bei adipösen Tieren erhöht; auch bei Menschen mit Übergewicht und bei Typ-2-Diabetes wurden erhöhte Endocannabinoidspiegel im Vergleich zu entsprechenden Kontrollpersonen gefunden [9–11].

Die psychotropen Effekte der Cannabinoide sind seit langem bekannt, erst in den letzten Jahren wurden die kardiovaskulären und metabolischen Wirkungen erkannt. Eine kurzzeitige Gabe von Cannabinoiden resultiert in Vasodilatation und Tachykardie mit unterschiedlichem Einfluss auf den Blutdruck [12], mittelfristig entsteht eine CB₁-vermittelte Hypotonie und Bradykardie [13, 14]. In verschiedenen Gefässsystemen induzieren Cannabinoide eine Vasodilatation durch einen endothel-abhängigen Anstieg von NO (Nitric oxide) [15], wahrscheinlich ist jedoch ein Teil der Vasodilatation unabhängig vom CB₁-Rezeptor-System. Insgesamt scheint das Endocannabinoidsystem unter normalen Voraussetzungen weitgehend hämodynamisch inaktiv zu sein.

Die Kontrolle der Nahrungszufuhr und der Körperzusammensetzung wird u. a. durch das Endocannabinoidsystem beeinflusst; Cannabinoide sind appetitstimulierende Substanzen, die auf das primäre Appetitzentrum im Hypothalamus via CB₁-

Rezeptoren wirken [16]. Eine Injektion von Endocannabinoiden oder Δ -9-THC führt zu einer erhöhten Nahrungsaufnahme [17]. CB₁-Rezeptorknock-out-Mäuse sind phänotypisch schlank und «resistent» gegen eine fett- und energiereiche Ernährung [16, 18]. Beim Menschen führt regelmässiger Cannabiskonsum ebenfalls zu gesteigertem Appetit und erhöhter Kalorienzufuhr. Synthetisches THC (Dronabinol) wird gelegentlich in der Behandlung von Chemotherapie-assoziierte Nausea und Erbrechen oder Anorexie bei HIV-Infektion verwendet, ist jedoch in der Schweiz nicht zugelassen.

In der Leber können Endocannabinoide über den CB₁-Rezeptor eine Stimulation der De-novo-Fettsäuresynthese bewirken [19].

Rimonabant wurde erstmalig 1994 als selektiver Blocker des CB₁-Rezeptors beschrieben. Seine Verabreichung verursachte in Tierversuchen eine signifikante Gewichtsabnahme.

Rimonabant: Klinische Studienresultate


Die Auswirkungen einer einjährigen Therapie mit Rimonabant auf das Körpergewicht und auf Parameter des metabolischen Syndroms wurden in vier grossen klinischen Untersuchungen, den RIO-Studien (Rimonabant In Obesity), untersucht. Die hauptsächlichsten Resultate sind in Tabelle 3 .

Tabelle 2. Geschichte der Erforschung des Endocannabinoidsystems.

1964	Isolation von Δ -9-THC, aktive Substanz von <i>Cannabis sativa</i>
1988	Cannabinoidrezeptor in Rattenhirn entdeckt
1990	Klonierung des G-protein-coupled-CB ₁ -Rezeptors (Ratte)
1991	Klonierung des humanen CB ₁ -Rezeptors
1992	Entdeckung von Anandamide, des ersten endogenen Cannabinoids
1993	Klonierung des peripheren CB ₂ -Rezeptors
1994	Charakterisierung des ersten selektiven CB ₁ -Rezeptorblockers: Rimonabant
1995	Isolierung eines zweiten Endocannabinoids im Gehirn (2-AG)
2004	RIO-Lipids, RIO-Europe 1 year, STRATUS-US, RIO-North-America präsentiert
2005	RIO-Europe, RIO-Lipids publiziert
2006	RIO-NorthAmerica publiziert

zusammengefasst und untenstehend kurz kommentiert:

Die *RIO-Lipids-Studie* [20] untersuchte 1036 übergewichtige Patienten (BMI 34 kg/m²) mit unbehandelter Dyslipidämie mit einer Randomisierung zu Rimonabant 20 mg, 5 mg oder Plazebo. Die Netto-Gewichtsreduktion (Plazebo-substrahiert) nach einem Jahr betrug unter der höheren Dosis (20 mg tgl.) durchschnittlich 5,4 kg und mit der niedrigeren Dosis (5 mg tgl.) 1,6 kg. Eine Gewichtsreduktion von über 10% des Körpergewichts erreichten 33% in der höher dosierten und 11% in der tiefer dosierten Gruppe. Ebenfalls günstig beeinflusst wurde das Lipidprofil mit einer Nettoverbesserung des HDL-Cholesterins um +8% und der Triglyzeride um –12%, das LDL-Cholesterin wurde nicht beeinflusst, es konnte jedoch eine Verschiebung innerhalb der LDL-Partikel hin zu den weniger atherogenen grösseren LDL-Teilchen beobachtet werden.

Das im Fettgewebe produzierte Protein Adiponektin ist mit Insulinsensitivität assoziiert und stimuliert die Oxidation von Fettsäuren; bei Übergewicht sind Adiponektinkonzentrationen im Serum reduziert, unter einer Behandlung mit Rimonabant jedoch über das durch die Gewichtsreduktion erreichte Mass hinaus erhöht. Der Anteil von Patienten mit einem metabolischen Syndrom nach den ATP-III-Richtlinien war am Ende der Studie in der Therapiegruppe mit 25,8% deutlich tiefer als in der Plazebogruppe mit 41%.

Diese Resultate wurden in der *RIO-Europe-Studie* [21] bestätigt. Hier betrug der Netto-Gewichtsverlust unter 20 mg Rimonabant 4,8 kg nach einem Jahr; auch die Veränderungen des Lipidprofils waren vergleichbar.

Die *RIO-North-America-Studie* [22] untersuchte bei 3045 Patienten darüber hinaus den Gewichtsverlauf nach Absetzen des Medikaments. Nach einem Jahr Behandlung erfolgte eine erneute Randomisierung: entweder Fortsetzung der Therapie oder Wechsel auf Plazebo. Die 1-Jahres-Resultate waren vergleichbar mit den anderen Studien: Netto-Gewichtsreduktion 4,7 kg, HDL-Cholesterin +7%, Triglyzeride -13%. Nach zwei Jahren fortgesetzter Behandlung konnte der nach einem Jahr erreichte Gewichtsverlust gehalten werden, unter Plazebo hingegen wurde ein grosser Teil der erreichten Gewichtsreduktion wieder verloren.

Die *RIO-Diabetes-Studie* [23] untersuchte 1047 Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus unter oralen Antidiabetika (meist Metformin) und einem BMI zwischen 27 und 40 kg/m². Gewichtsreduktion (–3,9 kg) und Verbesserung des Lipidprofils waren ebenfalls mit den übrigen Studien vergleichbar. Das HbA_{1c} konnte bei einem Ausgangswert von 7,3% nach einem Jahr um durchschnittlich 0,6% reduziert werden, unter Plazebo trat ein Anstieg um 0,1% auf.

Der in den RIO-Studien beobachtete Einfluss auf den Blutdruck war mit einer Reduktion um 1–3 mm Hg nur mässig, jedoch wurden meist normal bis nur leicht hypertensive Patienten untersucht. Eine wesentliche direkte Wirkung auf den Blutdruck über den Effekt der Gewichtsreduktion hinaus ist aufgrund der oben erwähnten Wirkungen nicht zu erwarten.

Die noch nicht publizierten STRATUS-Studien untersuchten die potentielle Wirkung von Rimonabant als unterstützende Massnahme beim Nikotinstop. Die Abstinenzrate nach einem Jahr betrug 36% unter 20 mg Rimonabant und 20% unter Pla-

Tabelle 3. Resultate der Rimonabant in Obesity (RIO) Studien nach einem Jahr.

	Population	Follow-up-Rate	Vergleich	Plazebo-substrahierte Verbesserung unter Rimonabant 20 mg (Mittelwerte und 95%KI)			
				Gewicht (kg)	Bauchumfang (cm)	HDL-Cholesterin (%)	Serum-Triglyzeride (%)
RIO-Europe[21]	1507 Pat. (Übergewichtig/adipös); 41% mit Hypertonie, 61% mit Dyslipidämie	61%	Rimonabant 20 mg tgl (599) vs Rimonabant 5 mg (603) vs Plazebo (305)	4,8 (3,9–5,7)	4,1 (3,9–5,1)	9 (6–12)	15 (10–21)
RIO-Lipids[20]	1036 Pat. (übergewichtig/ adipös) mit unbehandelter Dyslipidämie	62%	Rimonabant 20 mg tgl (346) vs Rimonabant 5 mg tgl (345) vs Plazebo (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. (übergewichtig / adipös); 30% mit Hypertonie, 63% mit Dyslipidämie	53%	Rimonabant 20 mg tgl (1222) vs Rimonabant 5 mg (1216) vs Plazebo (607)	4,7 (4,1–5,4)	3,6 (2,9–4,3)	7 (6–9)	13 (9–18)
RIO-Diabetes[23]	1047 Pat. mit Typ-2-Diabetes	66%	Rimonabant 20 mg tgl (339) vs Rimonabant 5 mg tgl (358) vs Plazebo (348)	3,9 (3,2–4,6)	3,3 (2,4–4,1)	8 (6–11)	16 (10–23)

zebo. Zusätzlich konnte der Gewichtsanstieg nach erfolgreichem Nikotinstop (unter Plazebo +3,7 kg) mittels Rimonabant verhindert werden.

Die Crescendo-Studie untersucht gegenwärtig die Wirkung von Rimonabant auf kardiovaskuläre Komplikationen bei Hochrisikopatienten. Ihre Resultate werden 2011 erwartet.

Zulassung in der Schweiz

Rimonabant (Acomplia® der Fa. Sanofi-Aventis SA) wurde am 1. Mai 2007 in die Spezialitätenliste des Bundesamtes für Gesundheit aufgenommen und wird von den Krankenkassen für die Behandlung von übergewichtigen PatientInnen mit

Typ-2-Diabetes mellitus (BMI >28 kg/m²) mit mindestens einem weiteren oralen Antidiabetikum und zur Therapie von nichtdiabetischen adipösen Patienten mit einem BMI über 35 kg/m² übernommen; bei einer Zusatzversicherung wird die Behandlung schon ab einem BMI von 28 kg/m² übernommen. Die Rückerstattung nach einem Jahr erfolgt nur bei Diabetikern bei einem Gewichtsverlust von 5% und/oder einer HbA_{1c}-Abnahme von 0,5% oder mehr. Bei Nicht-Diabetikern wird die Behandlung nur bei einem Gewichtsverlust von mindestens 10% nach einem Jahr weiter bezahlt. Im positiven Fall wird anschliessend Acomplia® lebenslang rückerstattet.

Pharmakologie

Die empfohlene Tagesdosis von Rimonabant ist 20 mg in einmaliger Gabe; es wird rasch absorbiert und weist eine hohe Plasmaproteinbindung auf. Der Abbau erfolgt über das Zytochrom P450 (CYP)3A und Amidohydrolasen (hepatisch) ohne Bildung von aktiven Metaboliten (Tab. 4). Rimonabant sollte somit nur mit Vorsicht mit potenten CYP3A4-Inhibitoren wie Ketoconazol, Itraconazol, Ritonavir oder Clarithromycin angewendet werden; es wird angenommen, dass Enzyminduktoren wie Johanniskraut, Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin und Rifampicin die Plasmakonzentration von Rimonabant reduzieren und zu einem Verlust seiner Wirksamkeit führen.

Die durchschnittliche Eliminationshalbwertszeit beträgt sechs bis neun Tage, bei Adipositas bis 16 Tage, ein steady-state wird nach 25 Tagen erreicht. Die Elimination erfolgt hauptsächlich durch hepatische Metabolisierung und biliäre Exkretion. Da nur 3% von Rimonabant über den Urin eliminiert wird, ist kein Einfluss einer Niereninsuffizienz auf die Pharmakokinetik von Rimonabant zu erwarten.

Nebenwirkungen und Sicherheit

Die bisher vorhandenen Daten von Studien mit zwei Jahren Dauer zeigen generell eine gute Verträglichkeit und Sicherheit von Rimonabant. Die Drop-out-Rate in den vier RIO-Studien war mit 36–49% hoch, jedoch typisch für Adipositas-Studien und ohne Differenz zu den Plazebogruppen. Die häufigste Nebenwirkung war Nausea in durchschnittlich 12%. Klinisch relevant dürften neuropsychologische Auswirkungen sein mit einer erhöhten Inzidenz von Angststörungen (1,0% vs 0,3% unter Plazebo) und Depressionen (2,2–3,0% vs 1,3%). Solche Störungen waren Ausschlusskriterien in diesen Studien. Oft leiden Zielpatienten für eine Behandlung mit Rimonabant (Adipositas und/ oder metabolisches Syndrom) jedoch an einer depressiven Störung, die durch eine Behandlung manifestiert oder verstärkt werden kann.

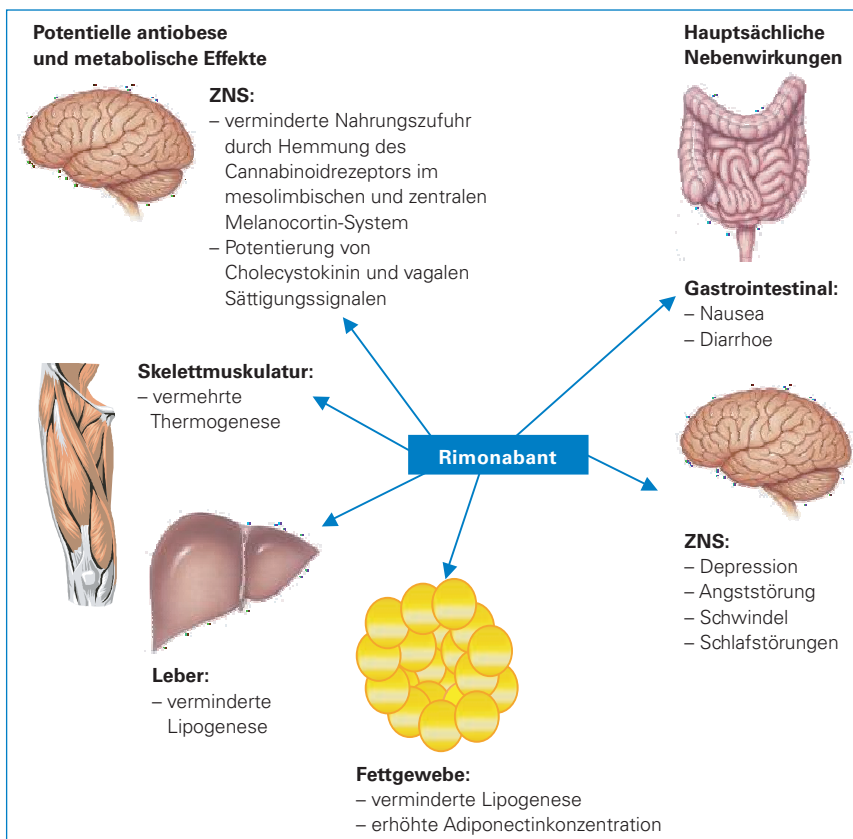


Abbildung 1
Mechanismus und Folgen antiadipöser Wirkungen von Rimonabant; hauptsächlich Nebenwirkungen.

Tabelle 4. Pharmakologische Eigenschaften von Rimonabant.

Wirkungsmechanismus	Blockade des Endocannabinoid(CB ₁)-Rezeptors
Typische Dosis	20 mg, 1x täglich
Absorption	Unbekannt
Plasmaproteinbindung	99,9%
Maximale Plasmakonzentration nach	2 h
Metabolismus	Hepatisches Cytochrom-3A4 und über Aminohydrolase, keine aktiven Metaboliten
Elimination	Biliäre Ausscheidung und fekale Exkretion (86%)
Eliminations t-1/2	6–9 Tage (16 Tage bei adipösen Pat.)

Das Risiko einer Verstärkung einer vorhandenen Depression bis zur Suizidalität war der Grund dafür, dass die amerikanische FDA das Präparat noch nicht für den US-Markt freigegeben hat. Die EU-Zulassungsbehörden haben die Freigabe nicht in Frage gestellt, sie verlangten aber den Warnhinweis, dass Patienten mit bekannten Depressionen oder solche unter Antidepressiva kein Rimonabant erhalten sollten.

Aussichten

Die Publikationen der STRATUS-Studien (unterstützend bei Nikotinstopp) stehen noch aus; es handelt sich dabei um drei Studien mit total 6631 Teilnehmern.

Die STRADIVARIUS-Studie (Phase III; Einschlussphase abgeschlossen) untersucht den Einfluss von Rimonabant auf atherosklerotische Plaques bei

Patienten mit 20- bis 50-prozentiger Stenose einer Koronararterie mittels intravaskulärer Ultraschalluntersuchung. Die wichtigste und grösste Langzeitstudie ist angelaufen (CRESCENDO-Studie), sie befindet sich in der Rekrutierungsphase. 17 000 Patienten mit erheblich erhöhtem kardiovaskulärem Risiko werden eingeschlossen, und bezüglich Herzkreislaufkomplikationen während voraussichtlich zehn Jahren nachkontrolliert. Weitere Studien bei Patienten mit Diabetes sind ebenfalls in der Rekrutierungsphase («Prädiabetes», Kombinationstherapie Rimonabant plus Insulin).

Verdankung

Die Autoren danken Dr. Christian Meier, 4055 Basel, praktizierender Endokrinologe, herzlich für die kritische Durchsicht des Manuskripts.

Literatur

- 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 Acip30 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.
- Blüher 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.

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