

Obesidad, insuficiencia cardíaca y rimonabant

José A. Delmonte, MD*

Introducción

En la actualidad, por una parte unos cinco millones de personas padecen insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) en los Estados Unidos de Norteamérica, siendo el diagnóstico más común en las personas mayores de 65 años que ingresan al hospital, y por otra parte, como ha sido mencionado en numerosos trabajos y por paneles de expertos, casi el 60% de la población adulta de los Estados Unidos tiene sobrepeso o es obesa, con un contundente resultado de morbilidad y mortalidad¹. Ya que la obesidad aumenta el riesgo de las causas más frecuentes de insuficiencia cardíaca (IC), se espera una asociación entre estas condiciones. Sin embargo, ha persistido la controversia con respecto a si la obesidad es un factor de riesgo independiente para la IC, e incluso para la enfermedad coronaria (EC). Es así como se han presentado y evidenciado un riesgo aumentado de IC en el estudio Framingham (*Framingham Heart Study*) y en otros estudios de cohorte^{2,3,4}. Por ejemplo, el *score* del riesgo para la predicción de EC de Framingham excluyó la obesidad, porque se pensaba que afectaba el riesgo indirectamente a través de sus efectos en otros factores mayores⁵. Así, se ha reconocido que la extrema obesidad es un factor de riesgo para IC. Pero se desconocía si el sobrepeso y grados menores de obesidad tenían también un riesgo. Las personas extremadamente obesas tienen más posibilidad de morir prematuramente a causa de IC, pero ¿qué tan grande es el riesgo para aquellos que tienen “sólo un poco de sobrepeso”?

Obesidad e insuficiencia cardíaca

En 2002, Kenchaiah y col.⁶, investigadores del *US National Heart, Lung, and Blood Institute* de Boston, utilizaron el índice masa corporal (IMC) -body mass index: BMI- (calculado a través de la relación entre el peso en kilogramos dividido por el cuadrado de la altura en metros) para categorizar los pacientes en el conocido estudio *Framingham*

* Internal Medicine Doctor, Brooklyn Hospital Center, Brooklyn, New York, NY, USA.

Correspondencia: José A. Delmonte, MD
Section of Internal Medicine, Brooklyn Hospital Center
121 Dekalb Avenue Brooklyn, NY 11201 - USA
Tel: 718-250-8000
E-mail: jdelmonte@aol.com

Trabajo recibido: 05/02/2007
Trabajo aprobado: 12/03/2007

Heart. Se clasificaron a las personas con un IMC de 18,5 a 24,9 como “normales”; aquéllas con un IMC de 25,0 a 29,9 con “sobrepeso”; y aquéllas con 30,0 ó más: “obesas”.

Se investigó la incidencia de IC en 5881 participantes (edad media de 55 años; 54% mujeres), con un promedio de seguimiento cuidadoso de 14 años, durante el cuál todos los diagnósticos de IC fueron tenidos en cuenta.

Se randomizaron en este estudio 258 mujeres y 238 hombres, todos con IC. Luego del ajuste para factores de riesgo conocidos (como el consumo de tabaco, de alcohol, enfermedad cardíaca valvular, o diabetes), se encontró que los individuos obesos (IMC > 30) eran dos veces más propensos a desarrollar IC que las personas de “peso normal”.

Las personas con “sobrepeso” (25 > IMC < 30) eran un 45% más propensos a desarrollar IC que las personas de “peso normal”. Puesto de otra manera, el riesgo de desarrollo de IC aumentó un 5% en hombres, y 7% en mujeres, por cada punto de aumento del IMC.

Se estima que el 34% de los adultos estadounidenses tienen sobrepeso, y que el 27% son obesos. Más aun, se estima que el 13% de los niños de entre 6 y 11 años tienen sobrepeso, al igual que el 14% de los adolescentes de entre 12 y 19 años. De acuerdo a ello, concluyen los autores, la obesidad ha alcanzado proporciones epidemiológicas y está aumentando, y si bien la proporción total de muerte por enfermedades cardíacas está disminuyendo, la proporción de muerte por IC no ha cambiado. Por ello, estar en riesgo de IC es un tema muy importante para la salud pública.

Kenchaiah y col.⁶ reportaron este aumento progresivo en el riesgo de IC, en base a múltiples variables y a análisis tiempo-dependientes, confirmando que el mismo es, por lo menos, parcialmente independiente de otros factores de riesgo asociados con el exceso de peso corporal. La obesidad sola fue estimada para responsabilizar al 11% de los casos de IC en hombres y 14% en mujeres.

Varios aspectos de estas observaciones importantes merecen una discusión más profunda.

La definición de IC en el estudio Framingham requiere que se reúnan al menos dos criterios mayores o un criterio mayor y dos criterios menores. Desgraciadamente, la obesidad misma es frecuentemente asociada con muchos de estos resultados, incluyendo ortopnea, cardiomegalia, edema, disnea en el ejercicio, y pérdida de peso, como respuesta al tratamiento, lo cual hace difícil de diagnosticar una IC en pacientes obesos⁷. Sin embargo, es improbable que el número de diagnósticos falsos positivos fuera lo suficientemente grande para invalidar los resultados de este estudio.

La pregunta más intrigante elevada por el informe de Ketchaiah y col. es ¿cómo un elevado IMC lleva a la IC? El sobrepeso y la obesidad están asociados a otras patologías como: hipertensión arterial (HTA), EC, hipertrofia ventricular izquierda (HVI), y diabetes (DBT), las cuales son causas importantes de IC. No obstante, en modelos de múltiples variables, el IMC surgió como un predictor significativo independientes de IC, y permaneció como tal cuando estos otros factores fueron analizados junto con el IMC como co-variantes tiempo-dependientes. Estos resultados sugieren que la obesidad misma, o algunos mecanismos intermedios, son responsables de la IC.

La obesidad severa (peso corporal que excede el peso ideal en un 75%) se ha reconocido por mucho tiempo como causa de una forma de miocardiopatía caracterizada por sobrecarga crónica de volumen, HVI, y dilatación ventricular izquierda⁸. La hipoventilación y la apnea del sueño relacionadas a la obesidad, también pueden contribuir.

Es probable que el riesgo aumentado de IC sea mediado por las consecuencias fisiológicas y metabólicas de sobrepeso. Los investigadores del Framingham han informado previamente que un IMC creciente, después del ajuste para la edad y la presión sanguínea, puede ser un predictor independiente de HVI; su prevalencia, evaluada por ecocardiografía, fue > a un 30% entre personas obesas y a un 10% entre personas con sobrepeso⁹. En contraste, en los estudios actuales, la HVI (diagnosticada por electrocardiografía) no es más frecuente en los grupos obesos o con sobrepeso. Así, la contribución de HVI, que estaba entre los predictores más poderosos de IC en estudios previos al Framingham, se infravaloró notablemente en los análisis actuales.

El efecto de las consecuencias metabólicas de la obesidad fue similarmente desestimado desde que la DBT y el colesterol total fueron las únicas medidas relevantes utilizadas. Se reconoce ahora que las personas con sobrepeso y obesas sin DBT, particularmente aquellos con obesidad abdominal, a menudo tienen un racimo de resultados clínicos y metabólicos llamado síndrome metabólico¹⁰. Este síndrome se caracteriza por la resistencia a la insulina y por una particular dislipidemia aterogénica (niveles altos de colesterol ligado a la lipoproteína de baja densidad, colesterol ligado a la lipoproteína de muy baja densidad, y triglicéridos y niveles bajos de colesterol ligado a la lipoproteína de alta densidad), pero también está asociado con niveles elevados de proteína C reactiva, una propensión aumentada a la trombosis, y activación del sistema nervioso simpático. No sorprende que el síndrome metabólico haya surgido como un factor de riesgo mayor para los eventos cardiovasculares¹¹ y probablemente ha sido un precursor no detectado de IC en la cohorte del Framingham.

Es importante, si la obesidad es un predictor independiente de IC, o si el riesgo es mediado por otras anomalías fisiológicas y metabólicas. Está claro que el sobrepeso corporal es responsable, en un alto grado, de estos procesos, y que la prevención o tratamiento exitoso de sobrepeso y obesidad debe reducir el riesgo de IC. El éxito de la modificación del estilo de vida, previniendo la DBT en una población generalmente obesa, prediabética, proporciona espe-

ranzas de éxito¹². Sin embargo, incluso en la ausencia de tal éxito, la identificación de los mediadores del exceso de riesgo de IC puede facilitar el desarrollo de estrategias adicionales para prevenir este resultado. Por ejemplo, los inhibidores del sistema renina-angiotensina deben ser agentes preferidos para tratar la HTA, porque han demostrado ser efectivos en causar regresión de HVI, previniendo DBT, previniendo IC, y reduciendo la mortalidad y morbilidad cardiovascular (CV) entre los pacientes de alto riesgo con HTA, DBT, y enfermedad vascular^{13,14}. Similarmente, la metformina debe ser el agente hipoglucémico preferido en personas con sobrepeso con DBT tipo 2, dados los resultados del estudio prospectivo sobre DBT del Reino Unido (*United Kingdom Prospective Diabetes Study*), y deben ser considerados para pacientes con alto riesgo de DBT^{12,15}.

Intuitivamente, uno anticiparía que la obesidad debe afectar adversamente el resultado para los pacientes con IC. Sorprendentemente, no lo ha hecho, y algunos incluso sugieren que el sobrepeso y la obesidad pueden tener un mejor pronóstico^{16,17}. Esta paradoja no puede explicarse completamente por el efecto adverso de la pérdida de peso no planeada en el pronóstico de los pacientes con IC, pero es prematuro traducir estos resultados en una recomendación para evitar la pérdida de peso en los pacientes con sobrepeso, aunque la pérdida agresiva de peso probablemente debe desalentarse.

Nuevas opciones terapéuticas: Rimonabant

La epidemia de obesidad en los países desarrollados ilustra la incapacidad de los mecanismos homeostáticos para compensar un nivel de vida sedentario¹⁹ y el acceso casi ilimitado a ingerir comidas de poco valor nutritivo y altamente calóricas. Aunque la modificación de los hábitos nutritivos y de actividad física es la piedra angular de terapia para la obesidad, puede requerirse una farmacoterapia enfocada en la mejora del perfil de riesgo metabólico en pacientes obesos (abdominalmente) que poseen alto riesgo de diabetes y enfermedad CV. El sistema endocannabinoide (SEC) recientemente descubierto y el receptor cannabinoide CB1²⁰, con sus roles reportados en la regulación de equilibrio de energía y composición del cuerpo, ofrecen un nuevo blanco para inducir la pérdida de peso y mejorar el metabolismo de hidratos de carbono y lípidos²⁰⁻²².

El SEC consiste en una familia de derivados agonistas de fosfolípidos endógenos, de corta vida y producidos localmente (endocannabinoides)^{23,24} y en el receptor de la cupla proteica G_{VO}-CB1²⁵, la cual activan. Los receptores de CB1 se expresan predominantemente en varias áreas del cerebro y en órganos periféricos, incluyendo sistema nervioso autónomo, hígado, músculo, tracto gastrointestinal, y tejido adiposo²⁰.

La estimulación de los receptores CB1 en las células grasas promueve lipogénesis e inhibe la producción de adiponectina^{21,26}, una citoquina derivada del tejido adiposo que tiene propiedades antidiabéticas y antiateroscleróticas potencialmente importantes²⁷. El rimonabant, el primer bloqueante específico del receptor CB1, ha demostrado reducir la in-

corporación de comida y el peso corporal en animales tratados, y alterar la actividad metabólica en el tejido adiposo²⁸ induciendo la expresión del gen adiponectina²⁹. Los resultados de un estudio de tres fases que envuelve a pacientes obesos (*Rimonabant in Obesity-Europe [Rio-Europe] Study*) mostraron que el rimonabant induce la pérdida significativa de peso y mejora los factores de riesgo metabólicos para la diabetes y la enfermedad CV³⁰. Sin embargo, los pacientes enrolados en el estudio sólo fueron seleccionados en base al sobrepeso. Por consiguiente, se examinaron los efectos del rimonabant en personas de riesgo elevado de enfermedad CV, como los pacientes con dislipidemia obesos o con sobrepeso. Además, como en el estudio RIO-Europe sólo se medían factores de riesgo tradicionales para enfermedad CV, se exploró el efecto del rimonabant en otros marcadores de riesgo metabólico clave para la enfermedad CV, como el tamaño de partículas de lipoproteínas de baja densidad (LDL) y los niveles plasmáticos de proteína C reactiva y adiponectina.

Discusión

El reporte NCEP-ATPIII y el recientemente publicado consenso del *National Heart, Lung and Blood Institute* y de la *American Heart Association*, resaltaron a la obesidad abdominal (evaluada por el perímetro de la cintura) como un marcador de riesgo CV importante y como el blanco primario para el tratamiento del síndrome metabólico³¹⁻³⁵. Existen pocas herramientas para tratar colectivamente la patofisiología subyacente en los pacientes abdominalmente obesos de alto riesgo, y la mayoría de los estudios publicados sobre obesidad enrolaron principalmente a pacientes con riesgo CV relativamente bajo (es decir, las mujeres obesas no seleccionadas para la presencia de factores de riesgo CV)³⁶. En el reciente estudio *RIO-Europe* en pacientes obesos, se halló que el bloqueo del receptor CB1 con rimonabant reduce el peso corporal y el perímetro de cintura, mejora la homeostasis glucosa-insulina plasmática, y produce un aumento sustancial en el nivel plasmático de colesterol HDL (un mayor cambio que lo que podría esperarse de la pérdida de peso sola)³⁰. Estos resultados sugirieron un efecto independiente de pérdida de peso del rimonabant en el riesgo metabólico, que puede medirse por el efecto de rimonabant en la secreción de adiponectina por las células grasas, como ha sido informado en los estudios experimentales en animales²⁹.

Despres y col.³⁷ exploraron el efecto del rimonabant en una población de alto riesgo de pacientes con dislipidemia en sobrepeso u obesos, con un enfoque en los marcadores de riesgo metabólicos como el tamaño de partículas de LDL y los niveles de proteína C reactiva y adiponectina. Comparado con placebo, el rimonabant a una dosis de 20 mg por día indujo pérdida de peso significativa y reducción en el perímetro de cintura, realizando una movilización sustancial de grasa abdominal y mejorando perfil de riesgo CV³⁸. Los efectos adicionales de rimonabant a esta dosis, comparado con placebo, incluían mejoras significativas en los triglicéridos plasmáticos, el colesterol plasmático HDL, y la proporción

de colesterol HDL total, así como los cambios en el tamaño de la partícula de LDL, los niveles de adiponectina, la tolerancia a la glucosa, niveles de insulina en ayunas y *post-challenge* (marcadores para el riesgo de diabetes), y los niveles plasmáticos de proteína C reactiva y en la proporción de los pacientes que se encuentran en el criterio de NCEP-ATPIII para el síndrome metabólico.

El rimonabant no tenía efecto sobre los niveles de colesterol LDL. Los pacientes con obesidad abdominal y síndrome metabólico generalmente no tienen los niveles de colesterol LDL elevados³⁹; pero, expresan un fenotipo de dislipidemia con triglicéridos elevados, baja relación HDL/LDL asociado con insulino-resistencia⁴⁰. Aunque el nivel de colesterol LDL por sí solo puede predecir fuertemente riesgo CV⁴¹, el perfil de riesgo metabólico de la obesidad abdominal^{40,42} aumenta el riesgo de EC para cualquier nivel de colesterol LDL⁴³. En el estudio *RIO-Lipids*, las proporciones de las partículas pequeñas y largas de LDL fueron alteradas con rimonabant, comparado con placebo, en ausencia de cualquier cambio en los niveles de colesterol LDL.

Si bien los pacientes que reúnen los criterios NCEP-ATPIII para el síndrome metabólico tienen un perfil de riesgo de enfermedad CV distinto, la relevancia clínica de hacer del síndrome metabólico un objetivo tratable, más allá de los factores clásicos de riesgo, ha sido debatida⁴⁴. En consecuencia, la relevancia clínica de reducir la proporción de pacientes que reúnen esos criterios NCEP-ATPIII para el síndrome metabólico por el uso de rimonabant, puede cuestionarse si no se acompaña de cambios favorables en los marcadores de la insulino-resistencia y la obesidad abdominal, como tolerancia a la glucosa y niveles de insulina, adiponectina, y proteína C reactiva, los cuales, cuando son anormales, se asocian a la obesidad visceral y al síndrome metabólico^{45,46}. Los resultados del estudio *RIO-Lipids* con respecto a la proteína C reactiva, son consistentes con el efecto beneficioso reportado de pérdida de peso en la inflamación^{47,48}. Aún permanece siendo explorado si la reducción en los niveles de proteína C reactiva será aditiva, o sinérgica con la reducción en los niveles de proteína C reactiva y la protección CV atribuidas a las estatinas y a los ácidos fíbricos^{49,50}. Aunque la HTA es considerada el componente prominente del síndrome metabólico⁵¹, es más prevalente entre pacientes con obesidad abdominal e insulino-resistencia, y la condición normalmente responde a la pérdida de peso⁵². El rimonabant, a una dosis de 20 mg, redujo la presión sanguínea total, sobre todo entre los pacientes con HTA.

Finalmente, los resultados del estudio *RIO-Lipids* proveen evidencia de un efecto independiente de pérdida de peso del rimonabant en los niveles de adiponectina. Este hallazgo puede ser de importancia clínica, ya que el nivel alto del adiponectina ha sido reportado como predictivo de un riesgo reducido de diabetes y eventos CV^{53,54}. La obesidad abdominal está acompañada por niveles reducidos de adiponectina, y la hipoadiponectinemia es, en parte, responsable de los bajos niveles de colesterol HDL en la obesidad abdominal⁵⁵. Como los cambios en los niveles de adiponectina observados en el presente estudio se correlacionan con los

cambios en el colesterol HDL y la apolipoproteína A-I, el estímulo de producción de adiponectina con el bloqueo del receptor CB1, podría explicar el efecto independiente consistente de pérdida de peso del rimonabant en los niveles de colesterol HDL en los estudios RIO-Europe y RIO-Lipids. En conclusión, aunque la farmacoterapia no erradicará por sí sola la epidemia de obesidad, existe evidencia de que el bloqueo del receptor CB1 puede constituir un nuevo y clínicamente relevante acercamiento farmacológico para mejorar el perfil de riesgo CV desfavorable en los pacientes de alto riesgo con dislipidemia que presentan sobrepeso u obesidad. El perfil de eventos adversos del rimonabant observado en el estudio RIO-Lipids concuerda con los resultados del estudio RIO-Europe. Finalmente, el efecto independiente de pérdida de peso del rimonabant en los niveles plasmáticos de adiponectina es consistente con el efecto *in vitro* reportado de estos bloqueantes del receptor CB1 en la producción de adiponectina de las células adiposas.

Conclusiones

En base a los resultados de Kenchaiah y col.^{2,3,4,6}, el sobrepeso, y particularmente la obesidad, deben agregarse ahora a la lista de factores de riesgo para el desarrollo de IC. Este riesgo excesivo no puede explicarse del todo acompañando condiciones tales como HTA, EC, y DBT; pero parece probable que otras anormalidades fisiológicas y metabólicas que acompañan un alto índice cuerpo-masa juegan un importante rol.

Un incrementado riesgo de IC es otra razón para animar la modificación del estilo de vida para la prevención o tratamiento de la obesidad. Ciertas terapias para HTA y DBT, como los inhibidores del sistema del renina-angiotensina y la metformina, parecen ser particularmente eficaces para tratar o prevenir algunas de las consecuencias del sobrepeso y la obesidad, y pueden por eso reducir el riesgo de IC. Otras terapias, como agentes antiplaquetarios y drogas para la dislipidemia, pueden lograr la misma meta previniendo la EC. El reconocimiento del riesgo excesivo de IC y de otros eventos vasculares asociados con el sobrepeso y la obesidad, debe llevar a una inclusión más frecuente de los pacientes obesos y con sobrepeso en ensayos clínicos, que ayudarían a identificar terapias adicionales que pueden ser particularmente eficaces previniendo resultados CV adversos en esta población.

El bloqueo selectivo del receptor CB1 con rimonabant reduce de forma significativa el peso corporal y el perímetro de la cintura y mejora el perfil de varios factores de riesgo metabólico en los pacientes de alto riesgo CV, obesos o con sobrepeso que presentan una dislipidemia aterógena.

En la extensa muestra basada en la comunidad, el IMC incrementado está asociado con un aumento en el riesgo de IC. Dada la alta prevalencia de obesidad en Estados Unidos, las estrategias para promover el peso corporal óptimo, pueden reducir la incidencia de IC en la población. Está claro que el sobrepeso y la obesidad son objetivos primarios en nuestros intentos de mejorar la calidad de vida y la sobrevivencia.

Referencias bibliográficas

1. Must A, Spadano J, Coakley EH, Field AE, Colditz G, Dietz WH. The disease burden associated with overweight and obesity. *JAMA* 1999;282:1523-1529.
2. Hubert HB, Feinleib M, McNamara PM, Castelli WP. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study. *Circulation* 1983;67:968-977.
3. Chen Y-T, Vaccarino V, Williams CS, Butler J, Berkman LF, Krumholz HM. Risk factors for heart failure in the elderly: a prospective community-based study. *Am J Med* 1999;106:605-612.
4. He J, Ogden LG, Bazzano LA, Vupputuri S, Loria C, Whelton PK. Risk factors for congestive heart failure in US men and women: NHA-NES I epidemiologic follow-up study. *Arch Intern Med* 2001;161:996-1002.
5. Wilson PWF, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998;97:1837-1847.
6. Kenchaiah S, Evans JC, Levy D, et al. Obesity and the risk of heart failure. *N Engl J Med* 2002;347:305-313.
7. Caruana L, Petrie MC, Davie AP, McMurray JJV. Do patients with suspected heart failure and preserved left ventricular systolic function suffer from "diastolic heart failure" or from misdiagnosis? A prospective descriptive study. *BMJ* 2000;321:215-218.
8. Alpert MA. Obesity cardiomyopathy: pathophysiology and evolution of the clinical syndrome. *Am J Med Sci* 2001;321:225-236.
9. Lauer MS, Anderson KM, Kannel WB, Levy D. The impact of obesity on left ventricular mass and geometry: the Framingham Study. *JAMA* 1991;266:231-236.
10. Abate N. Obesity and cardiovascular disease: pathogenetic role of the metabolic syndrome and therapeutic implications. *J Diabetes Complications* 2000;14:154-174.
11. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2001;24:683-689.
12. Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002;346:393-403.
13. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000;342:145-153. [Erratum, *N Engl J Med* 2000;342:748, 1376.
14. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002;359:995-1003.
15. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998;352:854-865. [Erratum, *Lancet* 1998;352:1557.
16. Davos CH, Doehner W, Rauchhaus M, et al. Obesity and survival in chronic heart failure. *Circulation* 2000;102:Suppl II:II-876.
17. Horwich TB, Fonarow GC, Hamilton MA, McLellan WR, Woo MA, Tillisch JH. The relationship between obesity and mortality in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:789-795.
18. Massie BM. Obesity and heart failure – Risk factor or mechanism? *NEJM* 2002;347:358-359.
19. Flier JS. Obesity wars: molecular progress confronts an expanding epidemic. *Cell* 2004;116:337-350.
20. Di Marzo V, Bifulco M, De Petrocellis L. The endocannabinoid system and its therapeutic exploitation. *Nat Rev Drug Discov* 2004;3:771-784.
21. Cota D, Marsicano G, Tschöp M, et al. The endogenous cannabinoid system affects energy balance via central orexigenic drive and peripheral lipogenesis. *J Clin Invest* 2003;112:423-431.
22. Horvath TL. Endocannabinoids and the regulation of body fat: the smoke is clearing. *J Clin Invest* 2003;112:323-326.
23. Devane WA, Hanus L, Breuer A, et al. Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. *Science* 1992;258:1946-1949.
24. Hanus L, Abu-Lafi S, Fride E, et al. 2-Arachidonyl glyceryl ether, an endogenous agonist of the cannabinoid CB1 receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001;98:3662-3665.
25. Howlett AC, Barth F, Bonner TI, et al. International Union of Pharmacology. XXVII. Classification of cannabinoid receptors. *Pharmacol Rev*

- 2002;54:161-202.
26. Pagotto U, Pasquali R. Fighting obesity and associated risk factors by antagonising cannabinoid type 1 receptors. *Lancet* 2005;365:1363-1364.
 27. Matsuzawa Y, Funahashi T, Kihara S, Shimomura I. Adiponectin and metabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24:29-33
 28. Jbilo O, Ravinet-Trillou C, Arnone M, et al. The CB1 receptor antagonist rimonabant reverses the diet-induced obesity phenotype through the regulation of lipolysis and energy balance. *FASEB J* 2005;19:1567-1569.
 29. Bensaïd M, Gary-Bobo M, Esclangon A, 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;63:908-914.
 30. 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;365:1389-1397
 31. 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;285:2486-2497
 32. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand* 1983;67:361-370.
 33. St-Pierre AC, Ruel IL, Cantin B, et al. Comparison of various electrophoretic characteristics of LDL particles and their relationship to the risk of ischemic heart disease. *Circulation* 2001;104:2295-2299.
 34. Laboratory test handbook. 4th ed. Hudson (Cleveland): Lexi-Comp, 1996.
 35. Grundy SM, Brewer HB Jr, Cleeman JJ, Smith SC Jr, Lenfant C. 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;109:433-438.
 36. Després JP. Drug treatment for obesity: we need more studies in men at higher risk of coronary events. *BMJ* 2001;322:1379-1380.
 37. Després JP, Golay A, Sjöström L. **Effects of rimonabant on metabolic risk factors in overweight patients with dyslipidemia.** *New Engl J Med* 2005; 353: 2121-2134.
 38. Ross R, Dagnone D, Jones PJ, et al. Reduction in obesity and related comorbid conditions after diet-induced weight loss or exercise-induced weight loss in men: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2000;133:92-103
 39. Després JP, Moorjani S, Lupien PJ, Tremblay A, Nadeau A, Bouchard C. Regional distribution of body fat, plasma lipoproteins, and cardiovascular disease. *Arteriosclerosis* 1990;10:497-511.
 40. Tchernof A, Lamarche B, Prud'homme D, et al. The dense LDL phenotype: association with plasma lipoprotein levels, visceral obesity, and hyperinsulinemia in men. *Diabetes Care* 1996;19:629-637.
 41. LaRosa JC, He J, Vupputuri S. Effect of statins on risk of coronary disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 1999;282:2340-2346.
 42. Rainwater DL. Lipoprotein correlates of LDL particle size. *Atherosclerosis* 2000;148:151-158
 43. Assmann G. Pro and con: high-density lipoprotein, triglycerides, and other lipid subfractions are the future of lipid management. *Am J Cardiol* 2001;87:2B-7B.
 44. Kahn R, Buse J, Ferrannini E, Stern M. 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;28:2289-2304
 45. Lemieux I, Pascot A, Prud'homme D, et al. Elevated C-reactive protein: another component of the atherothrombotic profile of abdominal obesity. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21:961-967.
 46. Ridker PM, Wilson PW, Grundy SM. Should C-reactive protein be added to metabolic syndrome and to assessment of global cardiovascular risk? *Circulation* 2004;109:2818-2825.
 47. Tchernof A, Nolan A, Sites CK, Ades PA, Poehlman ET. Weight loss reduces C-reactive protein levels in obese postmenopausal women. *Circulation* 2002;105:564-569.
 48. Heilbronn LK, Noakes M, Clifton PM. Energy restriction and weight loss on very-low-fat diets reduce C-reactive protein concentrations in obese, healthy women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21:968-970.
 49. Staels B, Koenig W, Habib A, et al. Activation of human aortic smooth-muscle cells is inhibited by PPARalpha but not by PPARgamma activators. *Nature* 1998;393:790-793.
 50. Albert MA, Danielson E, Rifai N, Ridker PM. Effect of statin therapy on C-reactive protein levels: the pravastatin inflammation/CRP evaluation (PRINCE): a randomized trial and cohort study. *JAMA* 2001;286:64-70.
 51. Meigs JB, D'Agostino RB Sr, Wilson PW, Cupples LA, Nathan DM, Singer DE. Risk variable clustering in the insulin resistance syndrome: the Framingham Offspring Study. *Diabetes* 1997;46:1594-1600.
 52. Kanai H, Tokunaga K, Fujioka S, Yamashita S, Kameda-Takemura KK, Matsuzawa Y. Decrease in intra-abdominal visceral fat may reduce blood pressure in obese hypertensive women. *Hypertension* 1996;27:125-129.
 53. Pischon T, Girman CJ, Hotamisligil GS, Rifai N, Hu FB, Rimm EB. Plasma adiponectin levels and risk of myocardial infarction in men. *JAMA* 2004;291:1730-1737.
 54. Spranger J, Kroke A, Mohlig M, et al. Adiponectin and protection against type 2 diabetes mellitus. *Lancet* 2003;361:226-228. [Erratum, *Lancet* 2002;361:1060.
 55. Côté M, Mauriège P, Bergeron J, et al. Adiponectinemia in visceral obesity: impact on glucose tolerance and plasma lipoprotein and lipid levels in men. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:1434-1439.