

УДК: 616.348-006.6+616-056.52

АДИПОКИНЫ СЫВОРОТКИ КРОВИ И РЕЦЕПТОРЫ АДИПОКИНОВ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ОБОДОЧНОЙ КИШКИ НА ФОНЕ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА

Н.В. Юнусова^{1,2}, И.В. Кондакова¹, С.Г. Афанасьев¹, О.В. Шатохина¹,
Н.П. Ковалева¹, А.Е. Фролова², Е.С. Колегова²

Томский НИИ онкологии¹

*ГОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, г. Томск²
634050, Россия, г. Томск, пер. Кооперативный, 5,
e-mail: bochkarevanv@oncology.tomsk.ru¹*

Цель. Изучение уровня адипокинов сыворотки крови, экспрессии AdipoR1, AdipoR2 и sOb-R у больных раком ободочной кишки в зависимости от клинико-морфологических параметров и наличия метаболического синдрома (МС).

Материал и методы. В исследование включен 31 больной раком ободочной кишки I–III стадий с МС и без метаболических нарушений. Сывороточный уровень лептина, адипонектина, AdipoR1, AdipoR2 и растворимой формы рецептора лептина оценивался с помощью ELISA.

Результаты и заключение. Частота МС у больных раком ободочной кишки составила 71 %. Выявлены взаимосвязи уровня лептина сыворотки крови с полом и стадией заболевания. Показана тенденция к повышению лептина у больных с МС. Уровень sOb-R был выше у больных без МС. Уровень AdipoR1 и AdipoR2 был значительно выше у больных раком ободочной кишки женского пола. Имелась тенденция к повышению рецепторов адипонектина у больных раком ободочной кишки с наличием МС.

Ключевые слова: адипокины сыворотки крови, рецепторы адипокинов, рак ободочной кишки, метаболический синдром.

SERUM ADIPOKINES AND ADIPOKINE RECEPTORS IN COLON CANCER PATIENTS WITH METABOLOC SYNDROM

N.V. Yunusova^{1,2}, I.V. Kondakova¹, S.G. Afanasyev¹, O.V. Shatokhina¹, N.P. Kovalyeva¹, A.E. Frolova², E.S. Kolegova²

Tomsk Cancer Research Institute¹

*Siberian State Medical University, Tomsk²
5, Kooperativny Street, 634050-Tomsk, Russia,
e-mail: bochkarevanv@oncology.tomsk.ru¹*

Purpose: to study serum adipokine levels and AdipoR1, AdipoR2 and sOb-R expressions with respect to clinical-morphological parameters and the evidence of metaboloc syndrome (MS) in patients with stage I–III colon cancer.

Materials and methods. The study included 31 colon cancer patients having metabolic syndrome and patients having no metabolic syndrome. Serum levels of leptin, adiponektin, AdipoR1, AdipoR2 and soluble form of the leptin receptor was assessed by ELISA.

Results and conclusion. The incidence of MS in colon cancer patients was 71 %. The relationship between the serum leptin level and gender and disease stage was revealed. The tendency toward increase in the leptin level in patients with MS was shown. The Ob-R level was higher in patients having no MS. The levels of AdipoR1 and AdipoR2 were significantly higher in female colon cancer patients. Adiponektin receptors tended to increase in colon cancer patients with MS.

Key words: serum adipokines, adipokine receptors, colon cancer, metabolic syndrome.

Данные эпидемиологических, экспериментальных, а также небольшого числа трансляционных и клинических исследований поддерживают гипотезу о том, что метаболический синдром (МС) явля-

ется не только важным фактором риска развития некоторых типов рака, но и вовлечен в процессы прогрессирования опухоли [5, 6, 10]. Больные с МС в большей степени, чем в популяции в целом,

предрасположены к развитию ряда злокачественных новообразований. В этом аспекте наиболее часто упоминаются рак эндометрия, рак молочной железы в постменопаузе, рак ободочной кишки, последняя опухоль рассматривается во взаимосвязи с МС как для мужчин, так и для женщин [1, 3, 6].

Молекулярные механизмы вовлеченности МС в процессы канцерогенеза изучены недостаточно. На основании литературных данных можно предполагать, что влияние МС на опухолевые клетки опосредуется через активацию экспрессии ростовых и транскрипционных факторов, прежде всего инсулиноподобных факторов роста, что обуславливает активацию множества сигнальных путей, ответственных за процессы пролиферации, апоптоза, неоангиогенеза, клеточную подвижность и адгезию, формирование инвазивного потенциала и химиорезистентности [4, 11]. При МС формируется комплекс гормонально-метаболических нарушений, включающий гипергликемию, гипертриглицеридемию, гиперхолестеринемию, гиперинсулинемию, гиперлептинемию, снижение уровня сывороточного адипонектина и др. [1, 2]. Для экспрессии ростовых факторов наиболее значимыми являются изменения сывороточного и тканевого уровней лептина и адипонектина, а также их рецепторов (AdipoR1, AdipoR2, растворимой формы рецептора лептина (sOb-R)). Рецептор лептина (Ob-R) относится к первому классу цитокиновых рецепторов. В результате альтернативного сплайсинга гена экспрессируются 6 изоформ рецептора. Длинная, полностью активная изоформа рецептора (Ob-Rb) главным образом экспрессируется в гипоталамусе и, как предполагают, регулирует энергетический гомеостаз, аппетит и т.д. Короткая форма рецептора (Ob-Ra) экспрессируется в различных тканях. Считается, что протеолиз преимущественно Ob-Rb приводит к появлению растворимой формы рецептора лептина (sOb-R), не содержащей трансмембранной части и состоящей исключительно из внеклеточного лиганд-связывающего домена рецептора. Данный вид рецептора выявлен в сыворотке крови, его уровень обратно пропорционален степени ожирения и уровню сывороточного лептина [7, 8].

Функциональным антагонистом лептина является адипонектин, эффекты которого посредуются через активацию 2 видов соответствующих рецепторов – AdipoR1 и AdipoR2. Содержание этих

рецепторов в опухолях достаточно вариабельно. В гормонозависимых опухолях, патогенез которых ассоциирован с метаболическим синдромом, рецепторы лептина и адипонектина рассматриваются как мишени для таргетной терапии и в качестве особых прогностических факторов у больных с метаболическими нарушениями [13–15].

Показано, что высокий сывороточный уровень лептина и низкий уровень адипонектина ассоциируется с риском развития колоректального рака (КРР), в том числе рака ободочной кишки. Как и для рака эндометрия, на клиническом материале у больных с КРР показано, что уровень лептина, а также его рецептора был выше в малигнизированной ткани по сравнению с неизменной тканью толстой кишки [8]. На клеточных линиях рака ободочной кишки также были получены сходные данные о лептин-индуцированной пролиферации, инвазии, избыточной клеточной подвижности с формированием ламелиподий и индуцировании апоптоза через множественные сигнальные пути, в том числе и через активацию PI3K/Akt/mTOR, важнейшего пути, активирующегося при связывании IGFs со своим рецептором [7, 9, 12]. Кроме того, экспрессия рецепторов лептина в карциномах кишки позитивно была связана с экспрессией транскрипционного фактора HIF-1альфа и фактора роста эндотелия сосудов [8]. Однако в отношении адипонектина и его рецепторов при колоректальном раке получены достаточно противоречивые данные о снижении сывороточного уровня адипонектина и повышении экспрессии как гена, так и самого протеина AdipoR1 в малигнизированной ткани по сравнению с неизменной тканью толстой кишки [13, 14].

Целью исследования явилось изучение уровня адипокинов сыворотки крови, экспрессии AdipoR1, AdipoR2 и sOb-R у больных раком ободочной кишки в зависимости от клинико-морфологических параметров и наличия метаболического синдрома.

Материал и методы

В исследование был включен 31 больной раком ободочной кишки, из них мужчин – 15 (48 %), женщин – 16 (52 %), средний возраст составил $59,9 \pm 1,89$ года. Распределение по распространенности опухолевого процесса, согласно классификации TNM (ВОЗ, 2009): $T_2N_0M_0$ – 9; $T_3N_0M_0$ – 4; $T_4aN_0M_0$ – 6; $T_2N_1M_0$ – 2; $T_3N_1M_0$ – 3; $T_4aN_1M_0$ – 3; $T_4N_2M_0$ – 3. Чаще всего наблюдалось пораже-

ние различных отделов ободочной кишки – в 20 (64,5 %) случаях, опухолевое поражение в области ректосигмоидного сегмента толстой кишки было выявлено у 11 (35,5%) пациентов. Во всех случаях имелась морфологическая верификация – аденокарцинома различной степени дифференцировки (табл. 1). Все больные получали лечение в 2012–2014 гг. в торакоабдоминальном отделении Томского НИИ онкологии. На первом этапе выполнялась радикальная операция в объеме резекции соответствующего сегмента толстой кишки с периколярной лимфодиссекцией. После гистологического исследования операционного материала и заживления раны больным с метастатическим поражением регионарных лимфоузлов (N_{1-2}) назначалось 6 курсов адьювантной химиотерапии по схеме FOLFOX6. Исследование было одобрено этическим комитетом Томского научно-исследовательского института онкологии.

В зависимости от наличия МС больные разделены на две подгруппы: с МС и без МС (см. табл. 1). Критериями включения в группу с МС, согласно рекомендациям International Diabetes Federation (2005), являлись: наличие абдоминального типа ожирения (окружность талии более 94 см для мужчин и более 80 см для женщин – у европеоидной расы), в сочетании, как минимум, с двумя из 4 дополнительных критериев: повышение триглицеридов (ТГ) более 1,7 ммоль/л или проводимое ранее лечение дислипидемии; снижение липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) менее 1,03 ммоль/л для мужчин и 1,29 ммоль/л для женщин; повышение артериального давления (систолического более 130 мм рт. ст., или диастолического более 85 мм рт.ст.,

или проводимая терапия артериальной гипертензии); повышение глюкозы крови натощак более 5,6 ммоль/л, или нарушение толерантности к глюкозе, или выявленный сахарный диабет II типа.

Обследование больных проводилось по разработанной комплексной анкете, включающей клинические данные: жалобы, анамнез (в том числе акушерско-гинекологический), возраст, общесоматический статус, анализ сопутствующей патологии. Исследование антропометрических показателей включало: измерение роста, массы тела, окружности талии (ОТ) и окружности бедер (ОБ). Оценка степени ожирения проводилась на основании расчета индекса массы тела (ИМТ) по формуле: $ИМТ = \text{масса тела (кг)} / \text{рост (м)}^2$. Абдоминальный тип распределения жировой ткани устанавливался на основании значения индекса $ОТ/ОБ > 0,85$.

Для проведения биохимических и гормональных исследований у женщин осуществлялся забор крови из локтевой вены в утренние часы после 12-часового голодания. Оценка состояния углеводного и липидного обмена включала исследование уровня глюкозы глюкозооксидазным методом на автоматическом анализаторе «Konelab-20», исследование уровня общего холестерина (ОХ), ЛПВП и ТГ проводилось на биохимическом многоканальном анализаторе «Konelab-20» (Финляндия) с использованием реактивов фирмы Human (Германия) и ThermoScientific (Финляндия). Уровень липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) рассчитывался по формуле Фридевальда: $ЛПНП = ОХ - (ЛПВП + ТГ / 5)$.

Исследование уровня адипокинов сыворотки крови (лептина и адипонектина), а также раствори-

Таблица 1

Основные клинко-морфологические характеристики больных раком ободочной кишки

Параметр	Число больных
Локализация опухолевого процесса	
Ободочная кишка	20 (64 %)
Ректосигмоидный сегмент	11 (36 %)
Степень дифференцировки опухоли	
G1	4 (12,9 %)
G2	24 (77,4 %)
G3	3 (9,7 %)
Наличие МС	
Есть	22 (71 %)
Нет	9 (29 %)

мой формы рецептора лептина, AdipoR1 и AdipoR2 проводилось методом ELISA. Использовались следующие наборы: human total Adiponectin (R&D, США), Leptin ELISA (DBC, Канада), Human Leptin receptor ELISA (BioVendor, Чехия), Human AdipoR1 и AdipoR2 (USCNb, Китай). Определение уровня AdipoR1 и AdipoR2 проводилось в осветленных гомогенатах опухолей по ранее описанной методике [2]. Белок в гомогенатах определялся по Лоури.

Статистическая обработка выполнена при помощи пакета программ Statistica 8.0. Все количественные данные представлены в таблицах в виде Me (25–75 %), где Me – медиана выборки, (25–75 %) – квартили. Для проверки совпадения распределения исследуемых количественных показателей с нормальным в группах пользовались критерием Шапиро–Уилкса. Сравнительный анализ исследуемых показателей включал оценку межгрупповых (между группами с МС и без МС) различий исследуемых признаков. Достоверность различий проверяли при помощи U-критерия Уилкоксона–Манна–Уитни (в случае независимых совокупностей). Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследования и обсуждение

Анализ полученных результатов показал высокую частоту МС у больных раком ободочной кишки (71 %). Анализ уровня адипокинов сыворотки крови и рецепторов адипокинов показал, что уровень лептина в сыворотке крови у данной категории пациентов зависел от пола и стадии заболевания (табл. 2). Уровень лептина был выше у женщин, а также при I–II стадии заболевания. Он

был также несколько выше у больных с метаболическим синдромом, что согласуется с данными литературы [5, 15]. Возможно, что ранние стадии рака ободочной кишки ассоциированы с МС. Уровень адипонектина сыворотки крови статистически достоверно не различался у мужчин и у женщин, а также в зависимости от стадии заболевания и наличия МС. Уровень sOb-R был выше у больных без МС, что согласуется с данными литературы об обратной пропорциональной зависимости между уровнем рецептора в сыворотке крови и массой тела, а также наличием ожирения [7, 8]. Уровень AdipoR1 и AdipoR2 был статистически значимо выше у больных раком ободочной кишки женского пола по сравнению с пациентами-мужчинами. Имелась тенденция к повышению рецепторов адипонектина при наличии МС по сравнению с больными без метаболических нарушений. Однако, безусловно, необходимы дополнительные исследования для изучения вовлеченности адипокинов сыворотки крови и их рецепторов в патогенез рака ободочной кишки.

Заключение

При раке ободочной кишки выявлена зависимость уровня лептина сыворотки крови от пола больных и стадии заболевания. Наблюдается тенденция к повышению лептина при наличии метаболического синдрома. Уровень экспрессии sOb-R был выше у больных без МС, уровень AdipoR1 и AdipoR2 значимо выше у больных раком ободочной кишки женского пола по сравнению с пациентами мужского пола. Имелась тенденция к повышению рецепторов адипонектина при наличии

Таблица 2

Уровень адипокинов сыворотки и рецепторов адипокинов у больных раком ободочной кишки (Me (25–75 %))

Клинические характеристики	Лептин, нг/мл	Адипонектин, мкг/мл	sOb-R, нг/мл	AdipoR1, нг/мг белка	AdipoR2, нг/мг белка
Пол					
Мужчины	5,1 (2,6–6,3)	8,6 (3,0–11,3)	3,27 (1,89–7,1)	59 (40–66)	41 (33–52)
Женщины	17,0 (5,6–20,0)*	10,9 (9,1–12,0)	2,94 (2,1–3,66)	75 (57–99)*	61 (45–85)*
Стадия заболевания					
I–II	17,2 (6,9–22)	10,6 (5,5–12,2)	2,97 (2,24–3,33)	70 (44–83)	57 (36–72)
III	8,2 (3,4–10,4)*	9,1 (5,6–12,2)	3,27 (1,77–3,81)	62,2 (45–81)	51 (37–65)
Наличие МС					
Есть	11,4 (4,0–22,0)	9,1 (5,0–12,9)	2,88 (1,80–3,40)	70 (47–81)	57 (36–67)
Нет	8,2 (5,4–10,0)	11,9 (9,8–12,9)	3,66 (3,51–3,81)*	59 (42–62)	46 (34–52)

Примечание: * – различия в подгруппах статистически значимы ($p < 0,05$).

МС по сравнению с больными без метаболических нарушений. Вовлеченность адипокинов сыворотки крови и их рецепторов в патогенез рака ободочной кишки требует дополнительных исследований.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант № 14-04-91150 ГФЕН_а).

ЛИТЕРАТУРА

1. Бочкарева Н.В., Коломиец Л.А., Кондакова И.В., Мунтян А.Б., Стуканов С.Л., Фомина С.В. Прогностическая значимость определения половых гормонов, их рецепторов и ферментов метаболизма эстрогенов у больных раком эндометрия // Вопросы онкологии. 2007. Т. 53, № 3. С. 315–320.
2. Бочкарева Н.В., Коломиец Л.А., Кондакова И.В., Стуканов С.Л., Старова А.Б., Агаркова Л.А. Ферменты метаболизма эстрогенов при раке эндометрия // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2006. Т. 141, № 2. С. 202–204.
3. Бочкарева Н.В., Коломиец Л.А., Кондакова И.В. Сочетание гиперплазии и рака эндометрия с миомой матки: роль половых гормонов, их рецепторов и ферментов метаболизма эстрогенов // Вопросы онкологии. 2005. Т. 51, № 4. С. 427–433.
4. Бочкарева Н.В., Кондакова И.В., Коломиец Л.А., Чернышова А.Л. Инсулиноподобные факторы роста и связывающие их белки в патогенезе рака эндометрия // Сибирский онкологический журнал. 2008. № 3. С. 86–93.
5. Чернышова А.Л., Коломиец Л.А., Бочкарева Н.В., Асадчикова О.Н. Метаболический синдром, взаимосвязь с процессами канцерогенеза эндометрия // Сибирский онкологический журнал. 2008. № 5. С. 68–74.
6. Esposito K., Chiodini P., Colao A., Lenzi A., Giugliano D. Metabolic syndrome and risk of cancer. A systematic review and meta-analysis // Diabetes Care. 2012. Vol. 35. P. 2402–2411. doi: 10.2337/dc12-0336.
7. Jaffe T., Schwartz B. Leptin promotes motility and invasiveness in human cancer by activating multiple signal-transduction pathways // Int. J. Cancer. 2008. Vol. 123 (11). P. 2543–2556. doi: 10.1002/ijc.23821.
8. Liu H., Wan D., Pan Z., Cao L., Wu X., Lu Z., Kang T. Expression and biological significance of leptin, leptin receptor, VEGF, and CD 34 in colorectal carcinoma // Cell Biochem. Biophys. 2011. Vol. 60 (3). P. 241–244. doi: 10.1007/s12013-010-9145-5.
9. Ogunwobi O.O., Beales I.L. The anti-apoptotic and growth stimulatory actions of leptin in human colon cancer cells involves activation of JNK mitogen activated protein kinase, JAK2 and PI3kinase/Akt // Int. J. Colorectal. Dis. 2007. Vol. 22 (4). P. 401–409.
10. Rosato V., Zucchetto A., Bosetti C., Bosetti C., Dal Maso L., Montella M., Pelucchi C., Negri E., Franceschi F., La Vecchia C. Metabolic syndrome and endometrial cancer risk // Ann. Oncol. 2011. Vol. 22 (4). P. 884–889. doi: 10.1093/annonc/mdq464.
11. Samani A.A., Yakar S., Leroith D., Brodt P. The role of the IGF system in cancer growth and metastasis: overview and recent insight // Endocr. Rev. 2007. Vol. 28 (1). P. 20–47.
12. Wang D., Chen J., Chen H., Duan Z., Xu Q., Wei M., Wang L., Zhong M. Leptin regulates proliferation and apoptosis of colorectal carcinomas through PIK/Akt/mTOR signaling pathway // J. Biosci. 2012. Vol. 37 (1). P. 91–101.
13. Williams C., Nicholas M., Sozopoulos E., His A., Wolk A., Nifli A-P., Tseloni-Balafouta S., Mantzoros C.S. Adiponectin receptor expression is elevated in colorectal carcinomas but not in gastrointestinal stromal tumors // Endocr. Relat. Cancer. 2008. Vol. 15 (1). P. 289–299. doi: 10.1677/ERC-07-0197.
14. Yoneda K., Tomimoto A., Endo H., Iida H., Sugiyama M., Takahashi H. Expression of adiponectin receptors, AdipoR1 and AdipoR2,

in normal colon epithelium and colon cancer tissue // Oncol. Rep. 2008. Vol. 20 (3). P. 479–483.

15. Zhou J.-R., Blackburn G.L., Walker W.A. Symposium introduction: metabolic syndrome and the onset of cancer // Am. J. Clin. Nutr. 2007. Vol. 86 (3). S. 817–819.

Поступила 1.09.14

REFERENCES

1. Bochkareva N.V., Kolomic L.A., Kondakova I.V., Muntjan A.B., Stukanov S.L., Fomina S.V. Prognostic significance of assay of sex hormones, their receptors and enzymes involved in estrogen synthesis and metabolism in endometrial carcinoma // Voprosy onkologii. 2007. Vol. 53 (3). P. 315–320. [in Russian]
2. Bochkareva N.V., Kolomic L.A., Kondakova I.V., Stukanov S.L., Starova A.B., Agarkova L.A. Enzymes of estrogen metabolism in endometrial cancer // Bjuulleten' jeksperimental'noj biologii i mediciny. 2006. Vol. 141 (2). P. 202–204. [in Russian]
3. Bochkareva N.V., Kolomic L.A., Kondakova I.V. Coexistence of endometrial hyperplasia and cancer with uterine myoma: the role of sex hormones, their receptors and enzymes of estrogen metabolism // Voprosy onkologii. 2005. Vol. 51 (4). P. 427–433. [in Russian]
4. Bochkareva N.V., Kondakova I.V., Kolomic L.A., Chernyshova A.L. Insulin-like growth factors and insulin-like growth factor binding proteins in pathogenesis of endometrial cancer // Sibirskiy onkologicheskij zhurnal. 2008. № 3. P. 86–93. [in Russian]
5. Chernyshova A.L., Kolomic L.A., Bochkareva N.V., Asadchikova O.N. Metabolic syndrome, the relation with endometrial cancerogenesis // Sibirskiy onkologicheskij zhurnal. 2008. № 5. P. 68–74. [in Russian]
6. Esposito K., Chiodini P., Colao A., Lenzi A., Giugliano D. Metabolic syndrome and risk of cancer. A systematic review and meta-analysis // Diabetes Care. 2012. Vol. 35. P. 2402–2411. doi: 10.2337/dc12-0336.
7. Jaffe T., Schwartz B. Leptin promotes motility and invasiveness in human cancer by activating multiple signal-transduction pathways // Int. J. Cancer. 2008. Vol. 123 (11). P. 2543–2556. doi: 10.1002/ijc.23821.
8. Liu H., Wan D., Pan Z., Cao L., Wu X., Lu Z., Kang T. Expression and biological significance of leptin, leptin receptor, VEGF, and CD 34 in colorectal carcinoma // Cell Biochem. Biophys. 2011. Vol. 60 (3). P. 241–244. doi: 10.1007/s12013-010-9145-5.
9. Ogunwobi O.O., Beales I.L. The anti-apoptotic and growth stimulatory actions of leptin in human colon cancer cells involves activation of JNK mitogen activated protein kinase, JAK2 and PI3kinase/Akt // Int. J. Colorectal. Dis. 2007. Vol. 22 (4). P. 401–409.
10. Rosato V., Zucchetto A., Bosetti C., Bosetti C., Dal Maso L., Montella M., Pelucchi C., Negri E., Franceschi F., La Vecchia C. Metabolic syndrome and endometrial cancer risk // Ann. Oncol. 2011. Vol. 22 (4). P. 884–889. doi: 10.1093/annonc/mdq464.
11. Samani A.A., Yakar S., Leroith D., Brodt P. The role of the IGF system in cancer growth and metastasis: overview and recent insight // Endocr. Rev. 2007. Vol. 28 (1). P. 20–47.
12. Wang D., Chen J., Chen H., Duan Z., Xu Q., Wei M., Wang L., Zhong M. Leptin regulates proliferation and apoptosis of colorectal carcinomas through PIK/Akt/mTOR signaling pathway // J. Biosci. 2012. Vol. 37 (1). P. 91–101.
13. Williams C., Nicholas M., Sozopoulos E., His A., Wolk A., Nifli A-P., Tseloni-Balafouta S., Mantzoros C.S. Adiponectin receptor expression is elevated in colorectal carcinomas but not in gastrointestinal stromal tumors // Endocr. Relat. Cancer. 2008. Vol. 15 (1). P. 289–299. doi: 10.1677/ERC-07-0197.
14. Yoneda K., Tomimoto A., Endo H., Iida H., Sugiyama M., Takahashi H. Expression of adiponectin receptors, AdipoR1 and AdipoR2,