

بررسی ارتباط بین سطح سرمی آنتی‌ژن کارسینوما پروتئین (CEA) و ارزیابی مدل هموستاز مقاومت به انسولین-2 (HOMA2-IR) در بیماران مبتلا به سرطان کولورکتال

ناصر مسعودی^۱، سردار صادقی حسنلوئی^۲، محمدرضا پاشایی^۳، محمدمین ولی‌زاد حسنلوئی^{۴*}

تاریخ دریافت ۱۴۰۱/۰۴/۲۰ تاریخ پذیرش ۱۴۰۱/۰۷/۱۰

چکیده

پیش‌زمینه و هدف: سرطان کولورکتال یکی از سرطان‌های شایع و از علل اصلی موبیدیتی و مورتابیتی در سراسر جهان است. با توجه به اینکه خطر ابتلا به سرطان کولورکتال با شاخص‌های قندخون مرتبط بوده و همچنین نقش CEA در پیش‌آگهی بیماران مبتلا به سرطان کولورکتال مهم است، مطالعه حاضر باهدف تعیین ارتباط بین سطح سرمی CEA و HOMA2-IR در بیماران مبتلا به سرطان کولورکتال انجام شد.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه مورد-شاهدی، ۴۰ نفر بیمار مبتلا به سرطان کولورکتال و ۴۰ نفر فرد سالم به‌عنوان گروه کنترل وارد مطالعه شدند. سطح سرمی CEA، انسولین و قندخون ناشتا در تمام شرکت‌کنندگان اندازه‌گیری شد. شاخص HOMA2-IR بر اساس نرم‌افزار استاندارد محاسبه شد. درنهایت داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۶ مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند.

یافته‌ها: میانگین CEA در گروه بیمار 7.08 ± 1.19 و در گروه کنترل 2.21 ± 1.15 اختلاف معنی‌داری داشت ($p=0.003$). به‌طورکلی، میانگین انسولین در افراد با CEA کمتر از ۳ و افراد با CEA برابر یا بیشتر از ۳ به ترتیب برابر 11.06 ± 6.19 و 14.34 ± 8.28 بود ($p=0.026$). همچنین میانگین FBS نیز در دو گروه یادشده به ترتیب، 110.67 ± 42.7 و 135.9 ± 52.5 ($p=0.01$) و نیز میانگین HOMA2-IR در دو گروه یادشده به ترتیب، 1.49 ± 0.98 و 2.04 ± 1.25 ($p=0.011$) بود. همه این تفاوت‌ها بین دو گروه معنی‌دار بود.

بحث و نتیجه‌گیری: بیماران مبتلا به سرطان کولورکتال مقادیر بالاتری از CEA را نسبت به گروه کنترل داشتند. مقادیر میانگین هر سه شاخص انسولین، FBS و HOMA2-IR در بین بیماران مبتلا به سرطان کولورکتال هم در افراد با CEA کمتر از ۳ و افراد با CEA برابر یا بیشتر از ۳ بالاتر از گروه کنترل بود. همبستگی مثبت و قوی بین CEA با شاخص‌های انسولین، FBS و HOMA2-IR در بیماران نسبت به گروه کنترل وجود داشت.

کلیدواژه‌ها: سرطان کولورکتال، آنتی‌ژن کارسینوما پروتئین، انسولین، قندخون، HOMA2-IR

مجله مطالعات علوم پزشکی، دوره سی و سوم، شماره سوم، ص ۱۵۹-۱۵۲، خرداد ۱۴۰۱

آدرس مکاتبه: ارومیه، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، تلفن: ۰۴۴۳۲۳۴۸۹۷

Email: AminValizade@gmail.com

مقدمه

مردان است (۲، ۳). سرطان کولورکتال بیماری دنیای مدرن شناخته می‌شود، به‌طوری‌که در کشورهای توسعه‌یافته بسیار شایع است و با پیشرفت و بهبود شرایط اقتصادی میزان بروز آن نیز در حال افزایش است. در بسیاری از موارد بیماری در مراحل انتهایی تشخیص داده می‌شود که موجب افزایش مرگ‌ومیر و پیش‌آگهی ضعیف در مورد این بیماری می‌شود. سرطان کولورکتال در بیماران جوان (کمتر از ۵۰ سال) در مقایسه با بیماران مسن با درجات بالاتر (استیج‌های ۳

سرطان کولورکتال دومین سرطان شایع در زنان و سومین سرطان شایع در مردان، در کل دنیا است (۱). حدود ۱۰۸ میلیون موارد جدید مبتلا شده و تقریباً ۸۶۱۰۰۰ مرگ در سراسر دنیا در سال ۲۰۱۸ گزارش شده است. میزان ابتلا در مردان اساساً بیشتر از زنان بوده است. همچنین این بیماری سومین عامل مرگ‌های مرتبط با سرطان در زنان و دومین عامل مرگ‌های مرتبط با سرطان در

^۱ استادیار جراحی عمومی، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، ارومیه، ایران

^۲ دانشجوی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، ارومیه، ایران

^۳ استادیار بیماری‌های گوارش و کبد بالغین، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، ارومیه، ایران

^۴ استاد بیهوشی، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، ارومیه، ایران (نویسنده مسئول)

ضد آپوتوزی و تحریک کنندگی رشد در انسولین می‌تواند یکی از علل بیان کننده ارتباط بین سرطان کولورکتال و اختلال متابولیسم قند در بدن باشد (۱۷). مقاومت به انسولین یک پاسخ غیرطبیعی به انسولین اندوژن می‌باشد که به طور معمول مقدم بر هایپرانسولینمیا است که به طور کمی توسط معیار HOMA2-IR قابل ارزیابی می‌باشد (۱۸).

ارتباط بین شاخص‌های قند خون و خطر ابتلا به سرطان کولورکتال در مطالعات مختلف بررسی شده است (۱۹-۲۲). نتایج مطالعه‌ای نشان داد که ریسک سرطان کولون، نه رکتال، در کل جمعیت و مردان در گروه دارای قند خون ناشتای بالا به طور قابل ملاحظه‌ای بیشتر است. طی این مطالعه مشخص شد که بروز سرطان کولورکتال با میزان قند خون ناشتا در مردان ارتباط مستقیم داشت (۲۲). در مطالعه دیگری نشان داده شد که HOMA2-IR فاکتور پیشگویی کننده بهتری برای خطر ابتلا به سرطان کولورکتال نسبت به قندخون ناشتا و انسولین ناشتا است (۲۳). از سوی دیگر مطالعات نشان داده‌اند که ارتباط مثبت و مستقیمی بین سطح سرمی CEA و شاخص‌های مربوط به قند خون در بیماران دیابتیک وجود دارد (۲۴).

با توجه به اینکه CEA یک فاکتور مهم در پیشگویی میزان عود در سرطان کولورکتال است و با توجه به مطالعات اندک در این زمینه، بنابراین مطالعه حاضر با هدف تعیین ارتباط بین سطح سرمی CEA با HOMA2-IR در بیماران مبتلا به کولورکتال انجام شد.

مواد و روش کار

این مطالعه مورد-شاهدی با کد اخلاق IR.UMSU.REC.1400.049 با هدف تعیین ارتباط بین سطح سرمی آنتی‌ژن کارسینوماریونیکی (CEA) و نمره HOMA2-IR در بیماران مبتلا به سرطان کولورکتال در شهرستان ارومیه در ۹ ماهه اول سال ۱۴۰۰ انجام شد. در طی این مطالعه پس از اخذ رضایت آگاهانه از بیماران، مشخصات دموگرافیک بیماران دارای معیارهای ورود به مطالعه و بیماران شاهد بدون کنسر که اندیکاسیون کولونوسکوپی داشته‌اند پس از انتخاب به صورت تصادفی ساده، از قبیل (سن و جنس) اخذ شده و سطح آنتی‌ژن کارسینوماریونیکی (CEA) و قند خون ناشتای صبحگاهی و سطح انسولین ناشتا، از طریق ورید بازلیک یا سفالیک دست انجام و به آزمایشگاه ارسال شد. پس از آماده شدن جواب آزمایشات نمره HOMA2-IR محاسبه شده و وارد چک لیست شد. معیارهای ورود به مطالعه شامل بیماران با سرطان کولورکتال (که توسط کولونوسکوپی و پاتولوژی تأیید شده) بدون سابقه سرطان در ارگان دیگر و سن بالای ۱۸ سال در گروه مورد و بیماران بدون کنسر که

و ۴) و تومورهای پیشرفته‌تر تظاهر پیدا می‌کند که علت آن را می‌توان به تشخیص دیرتر به دلیل انجام کمتر اسکرینینگ های آندوسکوپی در سنین زیر ۵۰ سال، نسبت داد (۴، ۵). علائم خاصی در مراحل اولیه سرطان کولورکتال وجود ندارد. همراه با رشد تومور، در بیماران علائم مختلفی از جمله تغییر عادات گوارشی، هماتوژی، اسهال، دوره‌های متناوب اسهال و یبوست و درد موضعی شکم به وجود می‌آید و در مراحل انتهایی کنسر، علائمی از قبیل کاهش وزن و آمی نیز تظاهر پیدا می‌کند (۶).

تعداد زیادی از عوامل محیطی، سبک زندگی و ژنتیکی مانند: چاقی، دیابت و مقاومت به انسولین، گوشت قرمز و فرآوری شده، مصرف سیگار، الکل، کله سیستکتومی و ... با سرطان کولورکتال ارتباط دارند. همچنین تعدادی زیادی از عوامل، به عنوان عوامل محافظت کننده سبب کاهش ریسک ابتلا به سرطان کولورکتال می‌شوند مانند: فعالیت فیزیکی، رژیم غذایی حاوی مقدار فراوان میوه و سبزی، رژیم غذایی پر فیبر، فولیک اسید و فولات، ویتامین B ۶، ویتامین D و تعدادی از مطالعات نشان داده‌اند که کارسینوژن های کولورکتال با اختلالات متابولیک مانند: چاقی، سندرم متابولیک و دیابت شیرین ارتباط دارد، اگرچه مکانیسم‌های دقیق ناشناخته هستند (۷-۹).

CEA همیشه به عنوان یک تومور مارکر در تشخیص و تعیین پیش‌آگهی کارسینومای کولورکتال، ریه، تیروئید و غیره مورد استفاده قرار می‌گرفته است (۱۰). همچنین این آنتی‌ژن به منظور قضاوت در مورد عود و پیشرفت بیماری در مواردی که بیماران تحت رزکسیون رادیکال قرار گرفته بودند، نیز بررسی و اندازه‌گیری می‌شود (۱۱). علاوه بر این، این آنتی‌ژن در کارسینوم معده، کبد، ریه، پانکراس، سینه، تخمدان، رحم و کارسینوم دستگاه‌های ادراری نیز افزایش داشته و همچنین شرایط پاتولوژیکی از قبیل التهاب یا سیروز کبدی، آمفیزم ریوی، پلوپلی رکتوم و التهاب کولون موجب افزایش مقادیر CEA می‌شود (۱۲، ۱۳).

بسیاری از مقالات ارتباط بین کارسینوم کولورکتال و اختلالات متابولیک از قبیل چاقی، سندرم متابولیک و دیابت ملیتوس را نشان داده‌اند هرچند فرایند اصلی آن همچنان واضح نمی‌باشد (۷، ۹). مقاومت به انسولین به معنی کاهش توانایی انسولین در تحریک افزایش مصرف گلوکوز می‌باشد که در نتیجه سلول‌های بتا پانکراس به صورت جبرانی اقدام به افزایش تولید و ترشح انسولین نموده و پدیده هایپرانسولینمیا را منجر می‌شود (۱۴). در دهه ۱۹۹۰، Giovanniucci و McKeown-Eyssen فرضیه ایی با عنوان " فرضیه هایپرانسولینمیا " ارائه دادند که یک تأثیر ضد آپوتوزی و تحریک کننده رشد برای انسولین در کارسینوما را بیان می‌کرد (۱۵، ۱۶). وجود پروتئین‌هایی پروپرولیفراتیو با خاصیت

یافته‌ها

در این مطالعه مورد - شاهی، ۴۰ بیمار مبتلا به سرطان کولورکتال و ۴۰ نفر به عنوان کنترل وارد مطالعه شدند. ۳۵ بیمار (۴۳/۸ درصد) مرد و ۴۵ بیمار (۵۶/۲ درصد) مرد بودند. میانگین سنی در کل شرکت کنندگان در مطالعه، ۵۸/۵±۱۴/۶ سال بود. کمترین سن، ۲۵ و بیشترین سن ۸۳ سال بود. مقایسه فراوانی جنس و میانگین سن در بین دو گروه از بیماران مبتلا به سرطان کولورکتال و کنترل نشان داد که اختلاف معنی داری بین دو گروه وجود نداشت ($p > 0.05$) (جدول ۱).

اندیکاسیون کولونوسکوپی داشته و فاقد سرطان کولون و بالای ۱۸ سال بوده‌اند در گروه شاهد بودند. معیارهای خروج از مطالعه شامل بدخیمی در سایر ارگان‌ها از قبیل (تیروئید، پروستات، رحم و...) و هرگونه عفونت فعال سیروزی یا التهاب کبد و آمفیژم ریوی و مصرف سیگار بود. معیار نمره دهی HOMA2-IR با استفاده از میزان قند خون ناشتای صبحگاهی و انسولین ناشتای سرم با استفاده از نرم افزار محاسبه شد. در نهایت تمام اطلاعات جمع آوری و مورد با استفاده از نرم افزار SPSS نسخه ۲۶ و به کمک آزمون‌های تی تست و ضریب همبستگی مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

جدول (۱): مقایسه متغیرهای زمینه‌ای در دو گروه بیماران مبتلا به سرطان کولورکتال و کنترل

متغیرها	گروه بیمار	گروه کنترل	P-value
جنس، (%) تعداد	مرد (۳۵) ۱۴	مرد (۵۲/۵) ۲۱	۰/۱۲
زن	زن (۶۵) ۲۶	زن (۴۷/۵) ۱۹	
سن (سال)	۶۰/۵±۱۱/۸	۵۶/۴±۱۶/۸	۰/۲۱

گروه بیمار ۷/۰۸±۱/۹ و در گروه کنترل ۲/۲۱±۱/۵ بود ($p = 0.003$). میانگین FBS نیز در گروه بیمار ۱۴۲/۸۵±۵۳/۹ به طور معناداری بالاتر از گروه کنترل (۹۸/۲۸±۶۷/۲۹) بود ($p < 0.001$). و این اختلاف برای دو متغیر انسولین و HOMA2-IR بین دو گروه بیمار و کنترل از نظر آماری معنی دار نبوده است ($P > 0.05$).

مقایسه میانگین CEA، انسولین، قند خون ناشتا و HOMA2-IR در بین بیماران مبتلا به سرطان کولورکتال و کنترل در جدول ۲ نشان داده شده است. نتایج نشان داد که میانگین هر چهار متغیر در بیماران، بالاتر از گروه کنترل بود و این اختلاف برای CEA، قند خون ناشتا از نظر آماری معنی دار بود. بطوریکه میانگین CEA در

جدول (۲): مقایسه میانگین CEA، انسولین، قندخون ناشتا و HOMA2-IR در بین بیماران مبتلا به سرطان کولورکتال و کنترل

متغیرها	گروه بیمار	گروه کنترل	P-value
CEA	۷/۰۸±۱/۹	۲/۲۱±۱/۵	۰/۰۰۳
انسولین	۱۳/۸۹±۱۰/۳	۱۰/۸۵±۲/۲۷	۰/۹۴
قندخون ناشتا	۱۴۲/۸۵±۵۳/۹	۹۸/۶۷±۲۸/۲۹	< ۰/۰۰۱
HOMA2-IR	۱/۹۹±۱/۵	۱/۴۳±۰/۳۶	۰/۳۸

در بین بیماران مبتلا به سرطان کولورکتال و کنترل در جدول ۳ نشان داده شده است. نتایج نشان داد که ۷۲/۵ درصد از بیماران در گروه کنترل، CEA کمتر از ۳ داشتند در حالیکه ۵۲/۵ درصد از مبتلایان به سرطان کولورکتال، CEA بالاتر و مساوی ۳ داشتند و این اختلاف از نظر آماری بین دو گروه معنی دار بود ($p = 0.041$).

بیماران بر اساس میانه CEA در دو گروه کمتر از ۳ و بالاتر یا مساوی ۳ تقسیم شدند. به طور کلی، ۴۷ بیمار (۵۸/۸ درصد) از بیماران CEA کمتر از ۳ و ۳۳ بیمار (۴۱/۲ درصد) CEA بالاتر یا مساوی ۳ داشتند. مقایسه فراوانی CEA کمتر از ۳ و بالاتر یا مساوی

جدول (۳): مقایسه فراوانی CEA کمتر از ۳ و بالاتر یا مساوی ۳ در بین بیماران مبتلا به سرطان کولورکتال و کنترل

CEA	کل بیماران	گروه بیماران	گروه کنترل	P-value
کمتر از ۳	۴۷ (۵۸/۸)	۱۹ (۴۷/۵)	۲۹ (۷۲/۵)	۰/۰۴۱
بالاتر و مساوی ۳	۳۳ (۴۱/۲)	۲۱ (۵۲/۵)	۱۱ (۲۷/۵)	

و $CEA \geq 3$ به ترتیب، $110/67 \pm 42/7$ و $135/9 \pm 52/5$ ($p=0/01$)
و میانگین HOMA2-IR به ترتیب، $1/49 \pm 0/98$ و $1/25 \pm 1/04$
($P=0/11$) اختلاف معنی‌داری در بین دو گروه داشت. مقادیر
میانگین هر سه متغیر انسولین، FBS و HOMA2-IR در بین
بیماران هم با $CEA < 3$ و هم با $CEA \geq 3$ در گروه بیماران بالاتر
از گروه کنترل بود هر چند این اختلاف از نظر آماری معنادار نبود
(به جز FBS) (جدول ۴).

میانگین انسولین، قند خون ناشتا و HOMA2-IR هم در کل.
هم در بیماران مبتلا به سرطان کولورکتال و هم در کنترل‌ها در
بیماران با $CEA \geq 3$ بیشتر از بیماران با $CEA < 3$ بود. به‌طور کلی،
میانگین انسولین در بیماران با $CEA < 3$ و $CEA \geq 3$ به ترتیب،
 $110/6 \pm 6/9$ و $14/34 \pm 8/28$ بود که این اختلاف از نظر آماری
معنی‌دار بود ($p=0/026$). میانگین FBS نیز در بیماران با $CEA < 3$

جدول (۴): مقایسه میانگین انسولین، قندخون ناشتا و HOMA2-IR در کل، بیماران مبتلا به سرطان کولورکتال و کنترل‌ها بر حسب

گروه‌بندی CEA

P2	P1	گروه کنترل		گروه بیمار		کل		متغیرها
		$CEA < 3$	$CEA \geq 3$	$CEA < 3$	$CEA \geq 3$	$CEA < 3$	$CEA \geq 3$	
		$11/9 \pm 2/5$	$10/5 \pm 2/08$	$15/6 \pm 9/9$	$11/9 \pm 10/7$	$14/34 \pm 8/28$	$110/6 \pm 6/9$	انسولین
			۰/۱۲		۰/۰۷		۰/۰۲۶	P-value
		$120/3 \pm 38/9$	$90/5 \pm 17/9$	$144/09 \pm 57/5$	$141/5 \pm 51/1$	$135/9 \pm 52/5$	$110/67 \pm 42/7$	FBS
			۰/۰۰۶		۰/۹۷		۰/۰۱	P-value
		$1/6 \pm 0/4$	$1/35 \pm 0/31$	$2/24 \pm 1/4$	$1/7 \pm 1/5$	$2/04 \pm 1/25$	$1/49 \pm 0/98$	HOMA2-IR
			۰/۰۵۲		۰/۰۹۸		۰/۰۱۱	P-value

P1 سطح معنی‌داری مقایسه میانگین $CEA \geq 3$ گروه بیمار با گروه مداخله
P2 سطح معنی‌داری مقایسه میانگین $CEA < 3$ گروه بیمار با گروه کنترل

در جدول ۵ ضریب همبستگی بین CEA و انسولین، قندخون
ناشتا و HOMA2-IR محاسبه شده است. نتایج نشان داد که
هرچند در کل، گروه بیماران و گروه کنترل ارتباط مثبتی بین
CEA با هر کدام از شاخص‌های قند خون وجود دارد اما این ارتباط در
گروه بیماران قوی‌تر است و ضرایب همبستگی برای هر سه شاخص

در جدول ۵ ضریب همبستگی بین CEA و انسولین، قندخون
ناشتا و HOMA2-IR محاسبه شده است. نتایج نشان داد که
هرچند در کل، گروه بیماران و گروه کنترل ارتباط مثبتی بین
CEA با هر کدام از شاخص‌های قند خون وجود دارد اما این ارتباط در
گروه بیماران قوی‌تر است و ضرایب همبستگی برای هر سه شاخص

جدول (۵): ضریب همبستگی بین CEA و انسولین، قندخون ناشتا و HOMA2-IR در کل، بیماران مبتلا به سرطان کولورکتال و کنترل‌ها

P-value	r	گروه بیماران		کل		متغیرها
		p-value	r	p-value	r	
۰/۲۹	۰/۱۷	۰/۱۲	۰/۲۵	۰/۱۶	۰/۱۶	انسولین
۰/۶۴	۰/۰۸	۰/۰۰۱	۰/۵۱	<۰/۰۰۱	۰/۳۹	FBS
۰/۲۹	۰/۱۷	۰/۰۴۳	۰/۳۲	۰/۰۴۷	۰/۲۲	HOMA2-IR

بحث و نتیجه‌گیری

سرطان کولورکتال یکی از علل اصلی موربیدیتی و مرگ‌ومیر در سراسر جهان است (۲۶،۲۵). آنتی ژن کارسینوما پروتئیک (CEA) یک تومور مارکر برای ارزیابی میزان عوسد و پیش‌آگهی در سرطان کولورکتال است که به راحتی در دسترس است. CEA بعد از عمل، برای پایش عود در بیماران مبتلا به سرطان استفاده می‌شود و سطوح بالاتر آن، قبل از عمل به عنوان یک فاکتور پیش‌بینی‌کننده‌ی میزان بقای کلی و بقای بدون بیماری است (۲۷، ۲۸). مطالعات نشان داده‌اند که بین خطر ابتلا به سرطان کولورکتال و شاخص‌های قند خون ارتباط وجود دارد (۲۹، ۳۰). با توجه به نقش CEA در پیشگویی عود در بیماران مبتلا به سرطان کولورکتال و از طرفی ارتباط بین این سرطان با دیابت و شاخص‌های قند خون، مطالعه حاضر با هدف تعیین ارتباط بین CEA و شاخص HOMA2-IR به‌عنوان شاخص مقاومت انسولینی در بیماران مبتلا به سرطان کولورکتال انجام شد.

نتایج مطالعه حاضر نشان داد که میانگین CEA در بیماران به‌طور معناداری بالاتر از گروه کنترل بود بطوریکه ۷۲/۵ درصد از بیماران در گروه کنترل، CEA کمتر از ۳ داشتند در حالی‌که ۵۲/۵ درصد از مبتلایان به سرطان کولورکتال، CEA بالاتر و مساوی ۳ داشتند و این اختلاف از نظر آماری بین دو گروه معنی‌دار بود. همسو با نتایج مطالعه حاضر، در مطالعه‌ای توسط Jia و همکاران نشان داده شد که سطح سرمی بالاتر CEA قبل از عمل یک فاکتور پیش‌گویی‌کننده متاستاز در بیماران مبتلا به سرطان کولورکتال است (۳۱). نتایج مطالعه دیگری نشان داد که در میان بیماران با عود تومور مبتلا به سرطان کولورکتال، ۳۸/۵ درصد سطوح سرمی CEA بالایی داشتند (۳۲).

یافته‌های ما نشان داد که، میانگین انسولین، FBS و HOMA2-IR در بیماران مبتلا به سرطان کولورکتال بالاتر از گروه کنترل بود. به‌طور کلی در بیمارانی که CEA، مساوی و بالاتر از ۳ داشتند به‌طور معنی‌داری میانگین شاخص‌های قندخون (انسولین، FBS و HOMA2-IR) در آنها بیشتر بود. هم‌چنین در بیماران مبتلا به سرطان کولورکتال میانگین مقادیر هر سه شاخص انسولین، FBS و HOMA2-IR هم در بیماران با CEA کمتر از ۳ و هم در بیماران با CEA، مساوی و بالاتر از ۳ در مقایسه با گروه کنترل بیشتر بود. همسو با نتایج مطالعه حاضر، مطالعه Vulcan و همکاران نشان داد که مقادیر بالاتر گلوکز خون با افزایش خطر ابتلا به سرطان کولورکتال در مردان ارتباط دارد (۱۹). در مطالعات دیگری نشان

داده شد که سطوح بالاتر گلوکز، انسولین و HOMA-IR به‌طور معناداری خطر ابتلا به سرطان کولورکتال را افزایش می‌دهد (۲۹، ۲۳).

سرطان کولورکتال یک بیماری مولتی فاکتوریال است و اینکه مقاومت به انسولین و هایپرانسولینمی با چه مکانیسمی باعث این سرطان می‌شوند هنوز ناشناخته است با این حال مؤلفه‌های مربوط به سندروم متابولیک و چاقی ارتباط تنگاتنگی با شاخص‌های قند خون و سرانجام خطر ابتلا به سرطان کولورکتال و پیشرفت آن دارند (۳۳، ۳۴). سطوح CEA می‌تواند غیر از شرایط غیر بدخیم تحت عواملی از جمله افزایش سن، BMI، گلوکز ناشتا، لیپیدهای سرم، فشارخون، سیگار کشیدن و مصرف الکل نیز افزایش یابد که این عوامل با شیوه زندگی و سندروم متابولیک در ارتباط هستند (۳۵). یافته‌های مطالعه حاضر نشان داد که بین CEA و شاخص‌های انسولین، FBS و HOMA2-IR همبستگی مثبت وجود دارد و این ارتباط در بیماران مبتلا به سرطان کولورکتال نسبت به گروه کنترل قوی‌تر بود بطوریکه ضریب همبستگی CEA با انسولین، FBS و HOMA2-IR در گروه بیماران نسبت به گروه کنترل بالاتر بود و این ارتباط برای FBS و HOMA2-IR معنی‌دار بود. به عبارتی دیگر با افزایش CEA مقادیر FBS و HOMA2-IR به‌صورت معناداری در بیماران مبتلا به سرطان کولون افزایش می‌یابد. بطوریکه ضریب همبستگی (r) برای انسولین، FBS و HOMA2-IR در بیماران مبتلا به سرطان کولورکتال به ترتیب، ۰/۲۵، ۰/۵۱ و ۰/۳۲ بود.

یافته‌های مطالعه حاضر با مطالعات قبلی در مورد ارتباط CEA با شاخص‌های قندخون مطابقت دارد. مطالعات انجام شده در بیماران دیابتی و افراد سالم غیر سیگاری نیز نشان داده‌اند که CEA ارتباط مستقیم و مثبتی با HbA1c و قندخون داشت (۳۶، ۳۷، ۳۴). همسو با نتایج مطالعه حاضر، در مطالعه‌ای توسط Hasan و همکاران، ضریب همبستگی بین CEA با FBS و HbA1c به ترتیب ۰/۶۳ و ۰/۵۱ گزارش شد (۳۸).

بیماران مبتلا به سرطان کولورکتال مقادیر بالاتری از CEA را نسبت به گروه کنترل داشتند. مقادیر میانگین هر سه شاخص انسولین، FBS و HOMA2-IR در بین بیماران مبتلا به سرطان کولون هم در بیماران با $CEA < 3$ و هم بیماران با $CEA \geq 3$ بالاتر از گروه کنترل بود. همبستگی مثبت قوی بین CEA با شاخص‌های انسولین، FBS و HOMA2-IR در بیماران نسبت به گروه کنترل وجود داشت.

References:

- 1- Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015;136(5):E359-E86.
- 2- Cronin KA, Lake AJ, Scott S, Sherman RL, Noone AM, Howlader N, et al. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, part I: National cancer statistics. *Cancer* 2018;124(13):2785-800.
- 3- Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015. *CA Cancer J Clin* 2015;29(1):65-15.
- 4- Yeh M, Oh CS, Yoo JY, Kaur B, Lee TJ. Pivotal role of microRNA-138 in human cancers. *Am J Cancer Res* 2019;9(6):1118.
- 5- Weinberg BA, Marshall JL, Salem ME. The growing challenge of young adults with colorectal cancer. *Oncology* 2017;31(5):381-9.
- 6- Brody H. Colorectal cancer. *Nature* 521. S1, <https://doi.org/10.1038/521S1a>. 2015.
- 7- Giovannucci E, Harlan DM, Archer MC, Bergental RM, Gapstur SM, Habel LA, et al. Diabetes and cancer: a consensus report. *CA Cancer J Clin* 2010;60(4):207-21.
- 8- Ishino K, Mutoh M, Totsuka Y, Nakagama H. Metabolic syndrome: a novel high-risk state for colorectal cancer. *Cancer Lett* 2013;334(1):56-61.
- 9- Jee SH, Yun JE, Park EJ, Cho ER, Park IS, Sull JW, et al. Body mass index and cancer risk in Korean men and women. *Int J Cancer* 2008;123(8):1892-6.
- 10- Holdenrieder S. Biomarkers along the continuum of care in lung cancer. *Scand J Clin Lab Invest Suppl* 2016;76(sup245):S40-S5.
- 11- Tomita M, Ayabe T, Chosa E, Nose N, Nakamura K. Prognostic significance of a tumor marker index based on preoperative serum carcinoembryonic antigen and Krebs von den Lungen-6 levels in non-small cell lung cancer. *Asian Pac J Cancer Prev* 2017;18(1):287.
- 12- Polat E, Duman U, Duman M, Atici A, Reyhan E, Dalgic T, et al. Diagnostic value of preoperative serum carcinoembryonic antigen and carbohydrate antigen 19-9 in colorectal cancer. *Curr Oncol* 2014;21(1):1-7.
- 13- Mittal A, Farooqui SM, Pyrtuh S, Poudel B, Sathian B, Yadav SK. Efficacy of carcinogenic embryonic antigen in differential diagnosis of diseases of pancreas and liver-A comparative study in a tertiary care hospital of western Nepal. *Asian Pac J Cancer Prev* 2012;13(1):275-7.
- 14- Oliveira CLd, Mello MTd, Cintra IdP, Fisberg M. Obesity and metabolic syndrome in infancy and adolescence. *Rev de Nutr* 2004;17(2):237-45.
- 15- McKeown-Eyssen G. Epidemiology of colorectal cancer revisited: are serum triglycerides and/or plasma glucose associated with risk? *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 1994;3(8):687-95.
- 16- Giovannucci E. Insulin and colon cancer. *Cancer Causes Control* 1995;6(2):164-79.
- 17- Giouleme O, Diamantidis MD, Katsaros MG. Is diabetes a causal agent for colorectal cancer? Pathophysiological and molecular mechanisms. *World J Gastroenterol* 2011;17(4):444.
- 18- Bonora E, Targher G, Alberiche M, Bonadonna RC, Saggiani F, Zenere MB, et al. Homeostasis model assessment closely mirrors the glucose clamp technique in the assessment of insulin sensitivity: studies in subjects with various degrees of glucose tolerance and insulin sensitivity. *Diabetes Care* 2000;23(1):57-63.
- 19- Vulcan A, Manjer J, Ohlsson B. High blood glucose levels are associated with higher risk of colon cancer in men: a cohort study. *BMC Cancer* 2017;17(1):1-8.
- 20- Limburg PJ, Stolzenberg-Solomon RZ, Vierkant RA, Roberts K, Sellers TA, Taylor PR, et al. Insulin, glucose, insulin resistance, and incident colorectal cancer in male smokers. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4(12):1514-21.

- 21- Park H, Cho S, Woo H, Park SK, Shin H-R, Chang S-H, et al. Fasting glucose and risk of colorectal cancer in the Korean Multi-center Cancer Cohort. *PloS One* 2017;12(11):e0188465.
- 22- Shin H-Y, Jung KJ, Linton JA, Jee SH. Association between fasting serum glucose levels and incidence of colorectal cancer in Korean men: the Korean Cancer Prevention Study-II. *Metabolism* 2014;63(10):1250-6.
- 23- Xu J, Ye Y, Wu H, Duerksen-Hughes P, Zhang H, Li P, et al. Association between markers of glucose metabolism and risk of colorectal cancer. *BMJ Open* 2016;6(6):e011430.
- 24- Lu J, Wang H, Zhang X, Yu X. HbA1c is positively associated with serum carcinoembryonic antigen (CEA) in patients with diabetes: a cross-sectional study. *Diabetes Therap* 2018;9(1):209-17.
- 25- Onitilo AA, Berg RL, Engel JM, Glurich I, Stankowski RV, Williams G, et al. Increased risk of colon cancer in men in the pre-diabetes phase. *PloS One* 2013;8(8):e70426.
- 26- Primrose JN, Perera R, Gray A, Rose P, Fuller A, Corkhill A, et al. Effect of 3 to 5 years of scheduled CEA and CT follow-up to detect recurrence of colorectal cancer: the FACS randomized clinical trial. *Jama* 2014;311(3):263-70.
- 27- Su B-B, Shi H, Wan J. Role of serum carcinoembryonic antigen in the detection of colorectal cancer before and after surgical resection. *World J Gastroenterol* 2012;18(17):2121.
- 28- Baqar AR, Wilkins S, Staples M, Lee CHA, Oliva K, McMurrick P. The role of preoperative CEA in the management of colorectal cancer: A cohort study from two cancer centres. *Int J Surg* 2019;64:10-5.
- 29- Yoon YS, Keum N, Zhang X, Cho E, Giovannucci EL. Hyperinsulinemia, insulin resistance and colorectal adenomas: a meta-analysis. *Metabolism* 2015;64(10):1324-33.
- 30- Ortiz AP, Thompson CL, Chak A, Berger NA, Li L. Insulin resistance, central obesity, and risk of colorectal adenomas. *Cancer* 2012;118(7):1774-81.
- 31- Jia J, Li M, Teng W, Wang L, Zang W, Xiao J, et al. Prognostic Significance of Preoperative Serum Carcinoembryonic Antigen Varies with Lymph Node Metastasis Status in Colorectal Cancer. *J Oncol* 2021;2021.
- 32- Park IJ, Choi G-S, Lim KH, Kang BM, Jun SH. Serum carcinoembryonic antigen monitoring after curative resection for colorectal cancer: clinical significance of the preoperative level. *Ann Surg Oncol* 2009;16(11):3087-93.
- 33- Liu JJ, Druta M, Shibata D, Coppola D, Boler I, Elahi A, et al. Metabolic syndrome and colorectal cancer: is hyperinsulinemia/insulin receptor-mediated angiogenesis a critical process? *J Geriatr Oncol* 2014;5(1):40-8.
- 34- Muc-Wierzgoń M, Nowakowska-Zajdel E, Dziegielewska-Gęsiak S, Kokot T, Klakla K, Fatyga E, et al. Specific metabolic biomarkers as risk and prognostic factors in colorectal cancer. *World J Gastroenterol* 2014;20(29):9759.
- 35- Sun L, Mingjie Xu M, Wang L, Wang Y, Wang Y. Increase of carcinoembryonic antigen level in serum is associated with metabolic factors and lifestyle. *Int J New Tech Res* 2016;2(4): 263544.
- 36- Chung S, Lee Y, Roh EY. HbA1c showed a positive association with carcinoembryonic antigen (CEA) level in only diabetes, not prediabetic or normal individuals. *J Clin Lab Anal* 2019;33(6):e22900.
- 37- No J-I, Yang J-Y, Hyun HJ, Yeon CS, Choi H-J. Factors associated with serum levels of carcinoembryonic antigen in healthy non-smokers. *Korean J Fam Med* 2013;34:413(6).
- 38- Hasan M, Mohieldein A. Association between serum carcinoembryonic antigen level and oxidative stress parameters among diabetic females. *Int J Clin Exp Med* 2015; 6489:8(4).

EVALUATION OF THE RELATIONSHIP BETWEEN SERUM LEVELS OF CARCINOEMBRYONIC ANTIGEN (CEA) AND HOMEOSTASIS MODEL ASSESSMENT OF INSULIN RESISTANCE-2 (HOMA2-IR) IN COLORECTAL CANCER PATIENTS

Naser Masoudi¹, Sardar Sadeghi², Mohammad Reza Pashaei³, Mohammad Amin Valizade Hasanloei^{4*}

Received: 11 July, 2022; Accepted: 02 October, 2022

Abstract

Background & Aims: Colorectal cancer is one of the most common cancers and one of the leading cause of morbidity and mortality worldwide. Accounting that the risk of colorectal cancer is associated with blood sugar indices as well as the role of CEA in the prognosis of patients with colorectal cancer, this study was fulfilled to determine the relationship between serum level of CEA and HOMA2-IR in colorectal patients.

Materials & Methods: In this case-control study, 40 colorectal cancer patients and 40 healthy subjects, as the control group, were included. Serum levels of CEA, insulin, and fasting blood sugar were measured in all participants. The HOMA2-IR index was calculated based on the standard formula. Data were analyzed using SPSS version 26 software.

Results: The mean of CEA was 7.08 ± 1.9 in colorectal patients and 2.21 ± 1.5 in control group, and difference between them was significant ($p = 0.003$). Totally, the mean insulin among patients with CEA below 3 and CEA equal or more than 3 was 11.06 ± 6.9 and 14.34 ± 8.28 , respectively ($p = 0.026$). Also, mean FBS for two groups were 110.67 ± 42.7 and 135.9 ± 52.5 ($p = 0.01$) and mean of HOMA2-IR for two groups were 1.49 ± 0.98 and 2.04 ± 1.25 , ($P = 0.011$), respectively. All these differences between two groups were significant.

Conclusion: colorectal patients had higher levels of CEA than the control group. The mean values of all three indices of insulin, FBS, and HOMA2-IR among patients with colorectal cancer were higher in both groups of patients with CEA below 3 and patients with CEA equal or more than 3 than control group. There was strong positive correlations between CEA with insulin, FBS, and HOMA2-IR indices in colorectal patients compared to the control group.

Keywords: Colorectal Cancer, Carcinoembryonic Antigen, Insulin, Blood Sugar, HOMA2-IR

Address: Urmia University of Medical Sciences, Urmia, Iran

Tel: +984432234897

Email: AminValizade@gmail.com

SOURCE: STUD MED SCI 2022; 33(3): 159 ISSN: 2717-008X

Copyright © 2022 Studies in Medical Sciences

This is an open-access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/) which permits copy and redistribute the material just in noncommercial usages, provided the original work is properly cited.

¹ Assistant Professor of General Surgery, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, Iran

² Medical students, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, Iran

³ Assistant Professor of Gastroenterology and Hepatology, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, Iran

⁴ Professor of Anesthesiology, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, Iran (Corresponding Author)