

Diyabetes Mellitus Ağız Kanserleri İçin Bir Risk Faktörü Mü?

Is Diabetes Mellitus A Risk Factor for Oral Cancers?

Melike Başaran

Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız, Diş ve Çene Radyolojisi, Kütahya, Türkiye

Özet: Diyabetes Mellitus (DM) hiperglisemi ile karakterize, insülin sekresyonunda ve/veya insülin aktivitesinde bozulmayla ortaya çıkan metabolik bir hastalıktır. Tip 1 ve tip 2 olmak üzere başlıca iki gruba ayrılan DM'de uzun süren hiperglisemi sonucunda mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlar ortaya çıkar. DM, oral mukozada da birçok immünolojik ve metabolik değişikliğe neden olarak, tükürük akışında azalma, periodontitis ve oral liken planus, lökoplaki gibi oral mukozal değişikliklere yol açabilir. Ağız kanserleri orta yaş ve üzerinde, yüksek morbidite ve mortalite oranına sahip, sıklıkla erkeklerde saptanan karsinomlardır. Sigara, aşırı alkol tüketimi gibi etkenler ağız kanserlerinin etiyolojisinde önemli rol oynar. Yapılan çalışmalarda, tip 2 DM'nin kolon, meme, endometriyum ve pankreas dâhil olmak üzere birçok malignite için risk faktörü olduğu ve tip 2 DM'li hastalarda oral prekanseröz lezyonların görülme sıklığının arttığı belirlenmiştir. Bununla birlikte DM, ağız kanserlerinin oluşumuna zemin hazırlayabilir ve kanser prognozunu kötüleşmesine yol açabilir. Bu durumun ortaya çıkmasında hiperinsülinemi ve obezite gibi DM'nin etiyolojik faktörlerinin çeşitli mekanizmalarla rol oynadığı düşünülmekte ve DM tedavisinde kullanılan ilaçların da kanser üzerinde etkisi olduğu savunulmaktadır. Her ne kadar DM oral kanserler için risk faktörü olarak gösterilse de DM ile oral kanser arasındaki ilişki tam olarak açıklığa kavuşturulamamıştır. Bu derlemede DM ile oral kanserler arasındaki ilişki ve bu ilişkide rol oynayan olası patobiyolojik mekanizmalar makaleler ışığında tartışılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Diyabetes mellitus; oral kanser; prekanseröz lezyon; risk faktörü

Abstract: Diabetes mellitus (DM) is a metabolic disease characterized by hyperglycemia resulting from defects in insulin secretion, insulin action, or both. In DM, which can be divided into two main groups, type 1 and type 2, microvascular and macrovascular complications occur a result of prolonged hyperglycemia. DM can lead to decreased salivary flow, periodontitis, and oral mucosal changes such as oral lichen planus, leukoplakia by causing many immunological and metabolic changes in the oral mucosa. Oral cancers are carcinomas that are found in middle age and over, frequently in males with high morbidity and mortality rates. Factors such as smoking and alcohol abuse play important role in the etiology. In the reported studies, it has been determined that type 2 DM is a risk factor for several cancers such as breast, endometrium, and pancreas, and the incidence of oral precancerous lesions increases with type 2 DM. Also, DM can lay the groundwork formation of oral cancers and to cause the deterioration of cancer prognosis. It has been thought that the etiological factors of DM such as hyperinsulinemia and obesity play a role in the emergence of this condition by various mechanisms and the drugs used in the management of DM effect on cancer. Although DM has been shown as a risk factor for oral cancers, the relationship between DM and oral cancer has not been fully clarified. In this review, the relationship between DM and oral cancers and possible pathobiological mechanisms in this relationship are discussed in the light of reported articles.

Keywords: Diabetes mellitus, oral cancer, precancerous lesion; risk factor

ORCID ID of the author: M.B. 0000-0002-3311-1642

Received 18.07.2020

Accepted 20.08.2020

Online published 24.09.2020

Correspondence: Melike BAŞARAN- Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız, Diş ve Çene Radyolojisi, Kütahya, Türkiye
e-mail: basaranm@gmail.com

Cite this article as:

Basaran M, Is Diabetesmellitus A Risk Factor for Oral Cancers?, Ağız Kanserleri Özel Sayısı, Eylül 2020;249-253

Doi: 10.20515/otd.771272

1. Giriş

Diyabetes Mellitus (DM); hiperglisemi ile karakterize, insülin sekresyonunda ve/veya insülin aktivitesinde bozulmayla ortaya çıkan metabolik bir hastalıktır. Günümüzde DM görülme sıklığı gittikçe artan kronik hastalıklardan biridir (1, 2). DM'nin birçok alt tipi bulunmakla birlikte DM başlıca 2 ana kategori altında incelenir. Tip 1 DM, pankreastaki beta hücrelerinin otoimmün hasarı sonucu mutlak insülin eksikliğiyle ortaya çıkar ve DM popülasyonunun yaklaşık %5-10'unda görülür. Tip 2 DM ise toplumda en sık rastlanan (%90-95), beta hücrelerinin yıkımı olmadan ortaya çıkan, insülin direnci ve insülin direnci zemininde ilerleyici insülin salınım defektidir. Tip 2 DM, hastalarda yıllarca belirti göstermeden bulunabilir (1).

Prevalans ve insidansı ülkeler ve bölgeler arasında değişiklik gösteren ağız kanserleri, orofaringeal kanserler ile birlikte görülen en yaygın altıncı kanser türüdür. Orta yaş ve üzerinde, sıklıkla erkeklerde görüldüğü bildirilse de yapılan son çalışmalarda human papilloma virüs nedeniyle ağız kanserlerinin genç hastalarda da ortaya çıkabildiği rapor edilmiştir (3-5). Ağız kanserleri, baş ve boyundaki tüm malign tümörlerin yaklaşık % 30'unu oluşturur. Tüm ağız kanserlerinin büyük çoğunluğunu (% 90) skuamöz hücreli karsinomların oluşturduğu görülürken; kalan % 10'luk bölümü ise, minör tükürük bezi kaynaklı tümörler, lenfoma, melanoma ve sarkomlar oluşturur. Ağız kanserlerinde risk faktörleri bölgenin kültüründen de etkilenirken, ağız kanserlerinin etiolojisinde; sigara ve alkol tüketimi, herpes simpleks ve human papilloma virüs, kronik immün yetmezlik, ailede baş ve boyun kanseri öyküsü, kötü ağız hijyeni, betel-nut çiğneme, güneş ışığı gibi durumlardan şüphelenilir (3, 6, 7). Ağız kanserleri, ağız boşluğunda görülen ülsere lezyonlar olarak ortaya çıkar ve bu lezyonlara ek olarak, dişlerde mobilite, dişetinde kanama, ağızda veya yüzde ağrı veya uyuşma gibi semptomlar da görülebilir (7).

DM'de uzun süren hiperglisemi sonucunda; mikrovasküler (retinopati, nefropati, nöropati) ve makrovasküler değişiklikler (koroner arter

hastalığı, serebrovasküler hastalıklar) kronik komplikasyonlar olarak adlandırılır (8, 9). Bu komplikasyonlar sıklıkla kanlanmanın ve innervasyonun yoğun olduğu bölgelerde görüldüğünden kanlanması iyi ve innervasyondan zengin oral kavitede de beklendiği gibi DM komplikasyonlarını görmek mümkündür (1, 9, 10). DM'nin oral komplikasyonlarından birkaçı; tükürük akışında azalma ve ağız kuruluğu, periodontitis, çürük, yanan ağız sendromu, enfeksiyonlara yatkınlık, oral mukozal değişiklikler (fissürlü dil, oral liken planus, lökoplaki gibi) olarak sıralanabilir. DM ve kanser arasındaki ilişki yıllardır araştırmalara konu olmaktadır. Bu çalışmalarda DM'li hastalarda karaciğer, pankreas ve endometriyum kanserlerinin yaklaşık 2 kat, kolon, rektum ve göğüs kanserlerinin ise yaklaşık 1.2-1.5 kat daha sık meydana geldiği gösterilmiştir (11). Başka bir çalışmada ise meme kanseri olan DM'li hastaların 5 yıllık ölüm oranı, DM'li olmayan hastalara göre anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur (12).

DM, oral mukozada da birçok immünolojik ve metabolik değişikliğe neden olur. DM'li hastalarda eritroplaki ve lökoplaki gibi prekanseröz lezyonların daha çok görüldüğü (13, 14), ağız kanseri olan hastalarda ise DM görülme oranının arttığı çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir (15, 16). Çalışmalardan elde edilen sonuçlara rağmen DM ve kanser arasındaki ilişki hâlâ tam olarak açıklığa kavuşmamıştır. DM; hiperglisemi gibi etkenlerden dolayı kanser oluşumunu doğrudan etkileyebilir veya obezite gibi yaygın risk faktörleri sebebiyle dolaylı yoldan kansere yol açabilir. Bununla birlikte DM, kanser görülme riskinin altta yatan bir biyolojik faktörü de (insülin direnci ve hiperinsülinemi mekanizmalarıyla) olabilir.

Diyabetes Mellitus ile Ağız Kanserleri Arasındaki Olası Patobiyolojik Mekanizmalar

Hiperglisemi ve Hiperinsülinemi

İnsülin, dokulardaki insülin benzeri büyüme faktörü-I (IGF-I) aktivasyonu yoluyla

doğrudan kanser oluşumuna yol açabilir. İnsülin IGF-I'in, IGF-I ise kanser hücrelerinin mitojenik aktivitesini artırır. Artan mitojenik aktiviteyle birlikte kanser hücrelerinin proliferasyonunun ve metastazının da artması kanser oluşumuna sebep olabilir (11, 17, 18). Ayrıca, hiperinsülinemi ve IGF-I aktivasyonu çeşitli mekanizmalarla, sadece kadınlarda olacak şekilde serbest östradiol ve testosteron oranını artırır. Artan cinsiyet hormonları, özellikle östrojen konsantrasyonları, endometriyal ve postmenopozal meme kanserleri ile ilişkili bulunmuştur (19). Kanser hücrelerinde glikoz kullanımının arttığı düşünülürse, DM'li hastalarda kanda artmış glikoz konsantrasyonunun kanser hücreleri için iyi bir kaynak olabileceği öngörülebilir. Yapılan çalışmalarda ise hipergliseminin daha çok hiperinsülinemi gibi bir etken için vekil görevi görebileceği ve hipergliseminin tek başına değil, ancak ortamda bulunan insülin varlığında kanser oluşumuna katkı sağlayacağı düşünülmektedir (11, 20).

Kronik İnflamasyon

DM'de, intelökin-6 (IL-6), tümör nekroz faktör (TNF- α), C-reaktif protein, plazminojen aktivatör inhibitör-I gibi proinflamatuvar sitokinlerdeki artış malign transformasyon veya kanser progresyonu üzerinde etiyolojik bir rol oynayabilir (11, 21). Yıllarca devam eden bu kronik proinflamatuvar durum hücre içi antioksidan kapasitesini azaltır. Yüksek konsantrasyonlardaki çeşitli serbest radikaller ve oksidanlar, doğrudan oksidasyon yoluyla veya DNA onarım mekanizmalarını etkileyerek hücre DNA'sına zarar verir. Bu durum sonucunda hücreler malign transformasyona daha yatkın hale gelir (22).

Obezite

Obezitede vücut yağ kitlesinin artışı kadınlarda genellikle östronda ve östradiolde artışa sebep olur. Hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde obezite ve diyabetin artan prevalansı göz önüne alındığında, bu veriler östrojen reseptörü ve meme kanserlerinde bildirilen artışı açıklayabilir (23). Obezitede artmış adipositlerden açığa çıkan TNF- α ve IL-6 gibi sitokinler

inflamatuvar sürece katkıda bulunur. Ayrıca artmış leptin düzeyinin meme kanseriyle ilgili olabileceği ve enflamasyona karşı koruyucu görevi olan adiponektin oranının obez bireylerde düşük olmasının da kanser gelişimine yol açabileceği düşünülmektedir(20-22).

d. Diyabetes Mellitus Tedavisinde Kullanılan İlaçlar

DM-kanser ilişkisi çerçevesinde, DM tedavisinde kullanılan ilaçların kanser gelişimi üzerindeki etkileri de araştırılmıştır. Çalışmalardan elde edilen bulgular, metforminin kanser görülme riskini düşürdüğü, sülfonilürelerin kanser gelişimine katkı sağladığı yönündeyken, eksojen insülin kullanımının ağız kanserleri ile ilişkisi net olarak açıklanamamıştır. Dolayısıyla DM tedavisinde kullanılan ilaçların kanser üzerindeki etkileri hâlâ belirsizliğini korumaktadır (20, 24-26).

Diyabetes Mellitus ve Ağız Kanseri

DM'nin oral mukozada değişikliklere sebep olması, DM ve kanser arasında yapılan çalışmalarda elde edilen bulgular, araştırmacıları ağız kanserleri ile DM arasında da bir ilişki olup olmayacağını araştırmaya yönlendirmiş ve DM hastalarında ağız kanser insidansını ve riskini araştıran çeşitli çalışmalar yapılmıştır.

Tseng ve arkadaşlarının (27) DM ve DM olmayan hastalarda baş-boyun kanserlerini araştırdıkları çalışmalarında; baş-boyun kanseri görülme riskini DM'li hastalarda istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde 1.47 kat daha fazla bulmuşlar, DM'li hastalarda, ağız kanserlerinin nazofarengeal ve orofarengeal kanserlerden daha fazla tespit edildiğini bildirmişlerdir. Saini ve arkadaşlarının (28) kötü ağız alışkanlığı olmayan hastalar üzerinde yaptıkları çalışmada, DM'li hastalarda 1 veya daha fazla oral mukozal lezyon görülme sıklığının, DM'li olmayan kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmanın sonuçlarına göre, coğrafik dil, protez stomatiti ve anguler şelit görülme sıklığı istatistiksel olarak DM'li hastalarda daha fazladır.

DM'li hastalarda oral mukozada benign tümör ve prekanseröz lezyon görülme insidansı, DM'li olmayan hastalara göre daha yüksek bulunmuş olmasına rağmen çalışmaların sonuçları arasında bir çelişki söz konusudur (13, 15, 29, 30). DM ile prekanseröz lezyonlar arasında anlamlı ilişki raporlayan çalışmaların (13-15) yanı sıra DM'nin prekanseröz lezyonlar için risk faktörü olmadığını bildiren çalışmalar da mevcuttur (28, 29).

DM'li hastalarda, oral lökoplaki ve eritroplaki görülme sıklığının arttığı çeşitli çalışmalarda rapor edilmiştir. DM'nin oral lökoplaki ve eritroplaki için risk faktörü olduğunu bildiren çalışmaların yanı sıra (13, 14), yakın zamanda yapılan çalışmalarda, DM'li hastalarda oral lökoplaki ve eritroplaki hiç tespit edilmemiş (28, 31) ya da DM'nin oral lökoplaki ve eritroplaki üzerindeki etkisi anlamlı bulunmamıştır (29).

Oral liken planus (OLP) ile DM arasındaki ilişki yıllardır araştırılmaktadır. Bazı çalışmalarda DM'nin OLP için risk faktörü olduğu bildirilmiş ancak DM ve kontrol grubu ile OLP arasında klinik ve patolojik özellikler açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır (30, 32). DM'li hastalarda görülen OLP oranı normal populasyonda görülen orana yakın ve oldukça düşüktür (28-30, 33). Bu durum, immün sistemin özellikle tip I DM hastalarda OLP'nin görülmesinde önemli bir rol oynaması ve bazı oral hipoglisemik ilaçların likenoid lezyonlarla ilişkili olmasından kaynaklanmış olabilir (30, 32).

DM'nin ağız kanserlerine etkisinin yanında ağız kanseri hastalarında DM'nin görülme sıklığı da incelenmiştir. Ujpal ve arkadaşları (15) ağız kanseri olan Macar hastalarda DM görülme oranını %14.6, artmış kan glikoz seviyesini %9.7 olarak bildirmiş ve bu değerlerin kontrol grubuna göre anlamlı

olarak daha yüksek olduğunu tespit etmiştir. Vegh ve arkadaşları (17) yine ağız kanseri teşhisi koyulmuş Macar hastalar üzerinde DM'yi incelediği çalışmanın sonuçlarını, yukarıda bahsi geçen Ujpal ve arkadaşlarının (15) sonuçlarıyla karşılaştırmış; 14 yıl içerisinde ağız kanseri hastalarında bozulmuş glikoz toleransı ve tip 2 DM prevalansının anlamlı olarak arttığını belirtmiştir. Sen ve arkadaşlarının (16) ağız kanseri teşhisi koyulmuş ve kontrol hastaları üzerinde yaptıkları çalışmanın sonuçlarına göre; açlık plazma glikoz ve postprandial (2 saat sonra) glikoz seviyelerinin ağız kanseri riskinde artışla istatistiksel olarak ilişkilidir.

DM'nin kanser insidansı üzerindeki etkisinin yanı sıra DM, kanser hastalarının prognozunu da olumsuz yönde etkileyebilir. Wu ve arkadaşlarının çalışmasında; hem oral skuamöz hücreli karsinom hem de DM'li hastalarda genel sağkalım, rekürrens görülmeden sağkalım ve kansere özgü sağkalım oranı DM olmayan oral skuamöz hücreli karsinom hastalarına kıyasla azalmıştır (34).

Çalışmalardan elde edilen bulgulara göre; DM'li hastalarda prekanseröz lezyonlar daha sık görülmüş ancak DM ile prekanseröz lezyonlar arasındaki ilişki tam olarak açıklığa kavuşturulamamıştır. Bu çelişkili sonuçlar, çalışmalardaki örneklem büyüklüğüne, yaş, cinsiyet, ırk ve DM tipinin farklı olmasına, prekanseröz lezyonların en büyük etkeni olan sigara ve alkol tüketimi gibi karıştırıcı etkenlerin istatistiksel değerlendirmede dışlanmamasına bağlı olabilir. Ağız kanseri DM ilişkisi incelenirken sonuçların doğru yorumlanması için bu faktörlerin göz ardı edilmemesi gerekir. DM ile ilişkili yüksek prevalans ve morbidite göz önüne alındığında, ağız kanseri ve DM ile ilgili yeni vaka kontrol çalışmalarına olan ihtiyaç oldukça fazladır.

KAYNAKLAR

1. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes care*. 2014;37:81-S90.
2. Cicmil S, Mladenović I, Krnić J, et al. Oral alterations in diabetes mellitus. *Balk J Dent Med*. 2018;22:7-14.
3. Warnakulasuriya S. Global epidemiology of oral and oropharyngeal cancer. *Oral oncol*. 2009;45:309-16.
4. Deschler DG, Richmon JD, Khariwala SS, et al. The "new" head and neck cancer patient—young, nonsmoker, nondrinker, and HPV positive:

- evaluation. *Otolaryngology--Head and Neck Surg.* 2014;151:375-80.
5. Majchrzak E, Szybiak B, Wegner A, et al. Oral cavity and oropharyngeal squamous cell carcinoma in young adults: a review of the literature. *Radiol oncol.*2014;48:1-10.
 6. Genden EM, Ferlito A, Silver CE, et al. Contemporary management of cancer of the oral cavity. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2010;267:1001-17.
 7. Wong T, Wiesenfeld D. Oral cancer. *AustDent J.* 2018;63:91-9.
 8. Skamagas M, Breen T, LeRoith D. Update on diabetes mellitus: prevention, treatment, and association with oral diseases. *Oral diseases.* 2008;14:105-14.
 9. Verhulst MJ, Loos BG, Gerdes VE, et al. Evaluating all potential oral complications of diabetes mellitus. *Front Endocrinol.*2019;10:56.
 10. Negrato CA, Tarzia O. Buccal alterations in diabetes mellitus. *Diabetol Metab Syndr.* 2010;2:3.
 11. Giovannucci E, Harlan DM, Archer MC, et al. Diabetes and cancer: a consensus report. *CA: a cancer journal for clinicians* 2010;60:207-21.
 12. Lipscombe LL, Goodwin PJ, Zinman B, et al. The impact of diabetes on survival following breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.*2008;109:389-95.
 13. Dikshit RP, Ramadas K, Hashibe M, et al. Association between diabetes mellitus and pre-malignant oral diseases: A cross sectional study in Kerala, India. *Int J Cancer.* 2006;118:453-7.
 14. Dietrich T, Reichart PA, Scheifele C. Clinical risk factors of oral leukoplakia in a representative sample of the US population. *Oral oncol.*2004;40:158-63.
 15. Ujjál M, Matos O, Bibok G, et al. Diabetes and oral tumors in Hungary: epidemiological correlations. *Diabetes care.* 2004;27:770-4.
 16. Sen MP, Shenoy N, Shenoy AK, et al. Diabetes Mellitus and Oral Cancer: Are They Connected? *Indian J Oral Health Res.* 2015;1:4.
 17. Végh D, Bányai D, Hermann P, et al. Type-2 diabetes mellitus and oral tumors in hungary: a long-term comparative epidemiological study. *Anticancer Res.* 2017;37:1853-7.
 18. Zhang H, Pelzer AM, Kiang DT, et al. Down-regulation of type I insulin-like growth factor receptor increases sensitivity of breast cancer cells to insulin. *Cancer Res.*2007;67:391-7.
 19. Le TN, Nestler JE, Strauss III JF, et al. Sex hormone-binding globulin and type 2 diabetes mellitus. *Trends Endocrinol Metab.* 2012;23:32-40.
 20. Okutur SK. İki Eski Dost: Diyabet ve Kanser. *Okmeydanı Tıp Derg.*2015;31:23-32.
 21. Shi Y, Hu FB. The global implications of diabetes and cancer. *Lancet.* 2014;383:1947.
 22. Vigneri P, Frasca F, Sciacca L, et al. Diabetes and cancer. *Endocr Relat Cancer.*2009;16:1103-23.
 23. Glass AG, Lacey Jr JV, Carreon JD, et al. Breast cancer incidence, 1980–2006: combined roles of menopausal hormone therapy, screening mammography, and estrogen receptor status. *J Natl Cancer Inst.* 2007;99:1152-61.
 24. Hemkens LG, Grouven U, Bender R, et al. Risk of malignancies in patients with diabetes treated with human insulin or insulin analogues: a cohort study. *Diabetologia.* 2009;52:1732-44.
 25. Thakkar B, Aronis KN, Vamvini MT, et al. Metformin and sulfonylureas in relation to cancer risk in type II diabetes patients: a meta-analysis using primary data of published studies. *Metabolism.* 2013;62:922-34.
 26. Joost HG. Diabetes and cancer: epidemiology and potential mechanisms. *Diab Vasc Dis Res.* 2014;11:390-4.
 27. Tseng KS, Lin C, Lin YS, et al. Risk of head and neck cancer in patients with diabetes mellitus: a retrospective cohort study in Taiwan. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2014;140:746-53.
 28. Saini R, Al-Maweri SA, Saini D, et al. Oral mucosal lesions in non oral habit diabetic patients and association of diabetes mellitus with oral precancerous lesions. *Diabetes Res Clin Pract.* 2010;89:320-6.
 29. Mohsin SF, Ahmed SA, Fawwad A, et al. Prevalence of oral mucosal alterations in type 2 diabetes mellitus patients attending a diabetic center. *Pakistan J Med Sci.*2014;30:716.
 30. Romero M, Seoane J, Varela-Centelles P, et al. Prevalence of diabetes mellitus amongst oral lichen planus patients. Clinical and pathological characteristics. *Med Oral.* 2002;7:121-9.
 31. Yadiyal M, Shenoy N, Shenoy A, et al. Are Diabetics victims of oral cancer? *Int J Bioassays.* 2013;2:904-6.
 32. Petrou-Amerikanou C, Markopoulos A, Belazi M, et al. Prevalence of oral lichen planus in diabetes mellitus according to the type of diabetes. *Oral Dis.* 1998;4:37-40.
 33. Borghelli RF, Pettinari IL, Chuchurru JA, Stirparo MA. Oral lichen planus in patients with diabetes. An epidemiologic study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1993;75:498–500.
 34. Wu CH, Wu TY, Li CC, et al. Impact of diabetes mellitus on the prognosis of patients with oral squamous cell carcinoma: a retrospective cohort study. *Ann Surg Oncol.* 2010;17:2175-83.