

ارتباط نمای سونوگرافی پانکراس با حساسیت به انسولین در زمان انجام OGTT در کودکان ۱۰-۲۰ ساله مبتلا به بتا تالاسمی ماژور

مهین هاشمی پور^۱، قاسمعلی جوانمرد^۲، حمید هورفر^۳، رویا کلیشادی^۴، سیلوا هوسپیان^۵، ساسان حقیقی^۵

چکیده

مقدمه: در بیماران تالاسمیک، هموسیدروز می تواند به افزایش پژواک‌زایی (echogenicity) پانکراس در سونوگرافی (پژواک نگاری)، درگیری سلولهای بتا و دیابت منجر گردد. هدف از این مطالعه بررسی ارتباط نمای سونوگرافی پانکراس با حساسیت به انسولین در زمان انجام OGTT در کودکان ۱۰-۲۰ ساله تالاسمیک است.

روشها: پس از حذف بیماران دارای دیابت یا سابقه فامیلی آن، ۴۲ کودک مبتلا به بتا تالاسمی ماژور انتخاب و پس از تعیین پژواک‌زایی پانکراس به وسیله سونوگرافی، بیماران به دو گروه با پژواک‌زایی بالا (تعداد=۲۱) و طبیعی (تعداد=۲۱) تقسیم شدند. سپس OGTT در آنان انجام و شاخص‌های حساسیت به انسولین (ISI) و نسبت انسولین به گلوکز ناشتا و نیز غلظت فریتین سرم تعیین گردید. در ۲۳ کودک طبیعی نیز آزمایشهای مذکور بجز فریتین انجام شد و نتایج با استفاده از آزمونهای t-test و ANOVA مورد آنالیز قرار گرفت.

یافته‌ها: در دو گروه با پژواک‌زایی بالا و طبیعی اختلاف میانگین فریتین سرم معنی‌دار بود ($P < 0/05$). اختلاف میانگین گلوکز و انسولین در بین گروهها با تمایل به افزایش در گروه بیماران با پژواک‌زایی بالا، معنی‌دار نبود. بین فریتین و ISI در گروه با پژواک‌زایی بالا رابطه معنی‌دار وجود داشت. $28/6\%$ بیماران با پژواک‌زایی بالا IFG داشتند ($P < 0/05$). نتیجه‌گیری: نظر به وجود تمامی موارد IFG در گروه با پژواک‌زایی بالا و رابطه بین فریتین و ISI در این گروه، شاید بتوان از سونوگرافی پانکراس برای تشخیص مراحل ابتدایی دیابت در بیماران تالاسمیک استفاده کرد.

کلیدواژه‌ها: بتا تالاسمی ماژور، پانکراس، سونوگرافی (پژواک‌نگاری)، حساسیت به انسولین.

۱- فوق تخصص غدد کودکان، دانشیار گروه کودکان، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

۲- دکترای علوم آزمایشگاهی، عضو هیأت علمی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

۳- پزشک عمومی، درمانگاه تالاسمی بیمارستان سیدالشهداء

۴- متخصص کودکان، استادیار گروه کودکان، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

۵- پزشک عمومی. پژوهشگر مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

* نشانی: اصفهان، میدان جمهوری، خیابان خرم، مرکز تحقیقاتی درمانی حضرت صدیقه طاهره، طبقه همکف، مرکز تحقیقات غدد و

متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی اصفهان؛ تلفن: ۳۲۵۹۹۳۳-۳۱۱؛ نامبر: ۳۲۷۳۷۳۳-۳۱۱؛ پست الکترونیک: emrc@mui.ac.ir

مقدمه

بیماری تالاسمی بتا یکی از اختلالات مرتبط با هموگلوبین است که در کشورهای نظیر ایران شیوع بالاتری نسبت به سایر نقاط جهان دارد [۱] و به پیدایش اختلالات متعددی مانند اختلالات غدد درون‌ریز می‌انجامد. این عوارض عموماً به دلیل اثر انباشت مزمن آهن و به صورت تدریجی پیشرفت کرده، علایم خود را در دهه دوم زندگی ظاهر می‌نمایند [۲]. در واقع هموسیدروز یک عارضه مهم در مبتلایان به بتا تالاسمی ماژور به شمار می‌آید. پانکراس نیز یکی از اندامهایی است که در هموسیدروز درگیر می‌شود و در نتیجه اختلالات ساختمانی و کارکردی در آن پدید می‌آید [۳]. از طرفی اختلالات آزمون تحمل گلوکز و دیابت از مشکلات شایع مبتلایان به تالاسمی ماژور می‌باشد که علت آن احتمالاً کاهش تولید انسولین یا مقاومت به انسولین به علت هموسیدوز می‌باشد [۲] و شیوعی بین ۲/۳-۲۴٪ دارد [۴-۷]. برپایه نتایج مطالعات قبلی، در بیماران تالاسمیک ترانسفیوژنال، مقاومت به انسولین قبل از پیدایش عدم تحمل گلوکز ایجاد می‌شود و در بیماران غیرترانسفیوژنال پاکسازی (clearance) انسولین افزایش می‌یابد، در حالی که حساسیت بافتی طبیعی است و هنگامی که دیابت علامت‌دار می‌شود، تولید انسولین کاهش می‌یابد. عدم تحمل گلوکز در این بیماران با دفعات تزریق خون، سن و استعداد ژنتیکی ارتباط دارد [۲]. گرچه تزریق‌های مکرر خون و استفاده منظم از دفروکسامین در بهبود پیش‌آگهی و کیفیت زندگی این بیماران مؤثر بوده است، مشخص نیست که مشکل افزایش انباشت آهن در این بیماران با استفاده از این روش درمانی کاملاً کنترل و از عوارض آن پیشگیری شده باشد [۸]. از طرفی در بیماران مبتلا به بتا تالاسمی ماژور، سونوگرافی پانکراس افزایش پژواک‌زایی این غده ناشی از هموسیدوز مزمن را آشکار می‌سازد که این افزایش پژواک با اختلال کارکرد پانکراس همراه می‌باشد، به گونه‌ای که در افراد تالاسمیک با افزایش پژواک‌زایی پانکراس، میزان اختلال در آزمون تحمل گلوکز و میزان ابتلا به دیابت افزایش می‌یابد [۳]. هدف از این مطالعه تعیین تغییرات پژواک‌نگاشتی پانکراس و تعیین ارتباط نمای سونوگرافی آن با آزمون حساسیت به انسولین،

در زمان انجام آزمون تحمل گلوکز خوراکی (OGTT) در کودکان مبتلا به بتا تالاسمی ماژور در دهه دوم زندگی می‌باشد.

روشها

در این مطالعه توصیفی ۸۰ کودک مبتلا به بتا تالاسمی ماژور مراجعه کننده به بیمارستان سیدالشهدا در محدوده سنی ۱۰-۱۵ سال انتخاب شدند. این کودکان هر ۲-۳ هفته یکبار $10-15 \text{ cc/kg}$ خون جهت رسیدن هموگلوبین به سطح 10 mg/dl دریافت می‌کردند و تمامی آنان تحت درمان با دفروکسامین به میزان $500-300 \text{ mg/kg}$ بودند، که به طریق انفوزیون زیرجلدی شبانه برای ۱۲-۸ ساعت استفاده می‌شد. از کلیه افراد انتخاب شده، اطلاعاتی در مورد ابتلا به دیابت و وجود سابقه فامیلی آن گرفته شد و افراد مبتلا به دیابت یا دارای سابقه فامیلی آن از مطالعه حذف می‌شدند. در بیماران باقیمانده سونوگرافی (پژواک‌نگاری) پانکراس توسط یک نفر رادیولوژیست انجام گردید و افراد با پژواک‌زایی طبیعی یا بالای پانکراس تعیین شده، در دو گروه بیماران تالاسمیک با پژواک‌زایی بالا و طبیعی قرار می‌گرفتند. سپس میزان فریتین سرم این افراد اندازه‌گیری و آزمون تحمل گلوکز خوراکی (OGTT) طبق معیار سازمان جهانی سلامت [۹]، پس از ۱۲ ساعت ناشتایی انجام می‌گرفت؛ بدین ترتیب که محلول حاوی $1/5 \text{ g/kg}$ (حداکثر ۷۵ گرم) گلوکز به افراد داده می‌شد و قند خون و انسولین سرم در دقایق ۰، ۳۰، ۶۰ و ۱۲۰ اندازه‌گیری می‌شد. برای تعیین حساسیت به انسولین، با استفاده از مقادیر گلوکز و انسولین حاصل از آزمایشها، شاخصهای ISI [۱۰] و GIR [۱۱] محاسبه می‌گردید.

تعداد ۲۳ کودک نیز به عنوان گروه شاهد از کودکان مراجعه‌کننده به مطب که هیچ‌گونه بیماری نداشته و صرفاً جهت کنترل سالانه مراجعه کرده بودند، به صورت تصادفی انتخاب و تمامی آزمایشهای مذکور بجز فریتین برای آنان انجام گرفت. سپس موارد دارای اختلال تحمل گلوکز

¹ Fasting Glucose/Insulin Ratio

گروه بیماران با پژواک‌زایی طبیعی بین فریتین سرم و انسولین دقیقه صفر رابطه معنی‌دار وجود داشت ($P=0/002$)، $R=0/63$ ، در حالی که در دو گروه دیگر چنین رابطه‌ای مشاهده نگردید. در بررسی نتایج OGTT، ۶ نفر ($28/6\%$) از بیماران تالاسمیک با پژواک‌زایی بالا دارای اختلال در قند ناشتا (IFG) بودند. در دو گروه دیگر هیچ موردی از IFG وجود نداشت ($P=0/02$). در کل افراد مورد مطالعه در سه گروه هیچ موردی از اختلال تحمل گلوکز (IGT) وجود نداشت.

بحث

تالاسمی از بیماریهای شایع جامعه ما است [۱] که در صورت عدم درمان باعث عوارض متعدد و مرگ می‌گردد. امروزه به علت تزریقات مکرر خون و استفاده از فلزگیر (شلاتور)‌های آهن، کیفیت زندگی این بیماران بهبود یافته است [۱۴]. البته مشخص نیست که کدام یک از عوارض این بیماری به‌واسطه اقدامات فوق قابل پیشگیری هستند چنان‌که برپایه برخی مطالعات، علی‌رغم درمان فشرده با شلاتورهای آهن، عوارضی نظیر دیابت و اختلال تحمل گلوکز در این افراد قابل پیشگیری نیست [۸]. بدین ترتیب با افزایش سن، تزریق مکرر خون و افزایش ذخیره آهن، عوارض ناشی از هموسیدروز در اعضای مختلف از جمله پانکراس ایجاد و باعث اختلال کارکرد برون‌ریز و درون‌ریز این غده می‌شود [۱۴]. مطالعات متعددی به بررسی عوارض اندوکراین بیماران تالاسمیک، به‌ویژه دیابت و اختلال تحمل گلوکز و مکانیسم ایجاد آن پرداخته‌اند. براساس یک مطالعه، $10/8\%$ این بیماران دارای اختلال تحمل گلوکز بوده‌اند [۱۵]. همچنین براساس مطالعه‌ای دیگر، اختلالات غدد درون‌ریز در بیماران تالاسمیک کشورهای در حال توسعه، در سنین پایین‌تری بروز می‌کند [۱۶]. در مطالعه ما هیچ موردی از IGT وجود نداشت ولی $28/6\%$ بیماران با پژواک‌زایی بالای پانکراس دارای اختلال در گلوکز ناشتا (IFG) بودند که براساس برخی مآخذ به‌عنوان مرحله‌ای از اختلال تحمل گلوکز محسوب می‌شود [۱۲، ۱۳]. در مطالعه‌ای که در آن اختلاف بین

(IGT)^۱ و یا اختلال در قند ناشتا (IFG) به ترتیب براساس معیارهای سازمان جهانی سلامت [۱۲] و انجمن دیابت آمریکا (ADA)^۲ [۱۳] در هر گروه تعیین شد.

روشهای آزمایشگاهی: سونوگرافی پانکراس با استفاده از دستگاه Aloka SSD-1700 انجام شد. گلوکز به روش گلوکز اکسیداز و با کیت MAN (ساخت کشور فرانسه)، فریتین به روش رادیوایمونواسی با استفاده از کیت شرکت کاوشیار (تهران، ایران) و با دستگاه شمارشگر گامای Picker و انسولین نیز به روش ایمونورادیومتریک‌اسی (IRMA)^۳، با استفاده از کیت شرکت کاوشیار (تهران، ایران) و با دستگاه اتوآنالیزر RA1000 اندازه‌گیری شد.

مطالعات آماری: کلیه داده‌های حاصل به صورت میانگین \pm انحراف معیار در سه گروه بیماران با پژواک‌زایی بالا، پژواک‌زایی طبیعی و گروه شاهد به کمک نرم افزار SPSS محاسبه و تعیین شد و سپس با استفاده از آزمونهای t و ANOVA مورد تحلیل آماری قرار گرفت.

یافته‌ها

در این مطالعه پس از بررسیهای اولیه، نهایتاً ۴۲ کودک (۲۴ پسر و ۱۸ دختر) مبتلا به تالاسمی ماژور، با میانگین سنی $13/2 \pm 1/6$ سال در دو گروه با پژواک‌زایی بالا (گروه ۱، ۲۱ نفر) و پژواک‌زایی طبیعی (گروه ۲، ۲۱ نفر) مورد مطالعه قرار گرفتند. همچنین ۲۳ کودک سالم نیز با میانگین سنی $13/1 \pm 2/1$ سال به‌عنوان شاهد انتخاب شدند (جدول ۱).

شکل‌های ۱ و ۲ میانگین انسولین و گلوکز را در سه گروه مطالعه در زمانهای ۰، ۳۰، ۶۰ و ۱۲۰ دقیقه نشان می‌دهند. بررسیهای آماری انجام شده برای تعیین ارتباط هر کدام از شاخص‌های اندازه‌گیری شده در گروه‌های مورد مطالعه نشان داد که در گروه بیماران تالاسمیک با پژواک‌زایی بالا، بین میزان فریتین و شاخص حساسیت به انسولین رابطه معنی‌دار منفی وجود دارد ($P=0/001$ ، $R=-0/6$)، در حالی که این رابطه در دو گروه دیگر وجود نداشت. همچنین در

¹ Impaired glucose tolerance

² American Diabetes Association

³ Immunoradiometric assay

جدول ۱- مقایسه خصوصیات و میانگین و انحراف معیار نتایج حاصل از آزمونهای تحمل گلوکز و شاخصهای حساسیت به انسولین در گروه شاهد و بیماران تالاسمیک با پژواکزایی بالا و طبیعی پانکراس

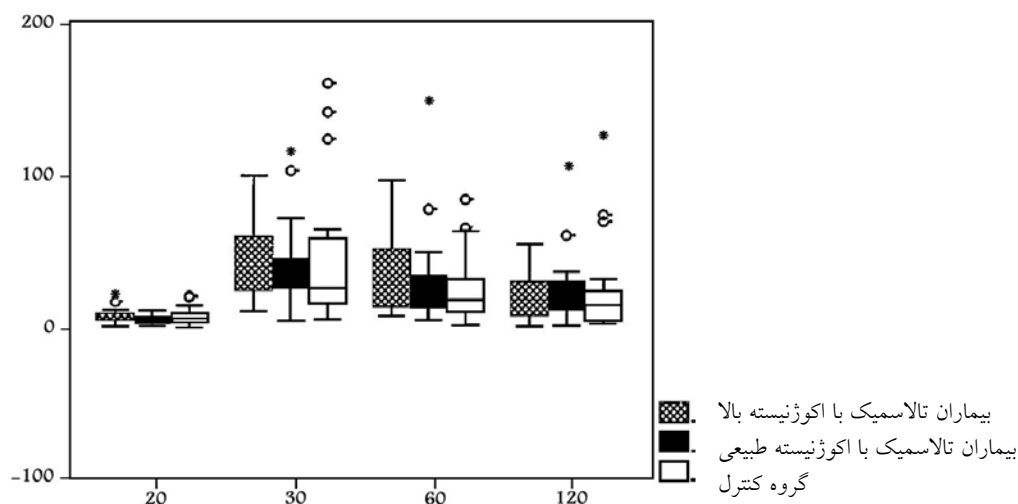
P value	گروه شاهد	بیماران با پژواکزایی طبیعی پانکراس	بیماران با پژواکزایی (اکوژنیسته) بالای پانکراس	
-	۲۳	۲۱	۲۱	تعداد
-	۱۳/۱ ± ۱ / ۲	۱۳/۶ ± ۱/۶	۱۲/۹ ± ۱/۵۷	سن
-	۱۰/۱۳	۹/۱۲	۹/۱۲	جنس (مرد/زن)
P> ۰/۰۵	۹۵/۸ ± ۱۲/۷	۹۲/۴ ± ۱۰/۹	۹۹/۲ ± ۱۴/۶	گلوکز ناشتا (mg/dl)
P> ۰/۰۵	۷/۱ ± ۵/۲	۵/۶ ± ۲/۹	۷/۷ ± ۴/۶	انسولین ناشتا (mU/l)
P> ۰/۰۵	۱۰۳/۵ ± ۱۶/۶	۱۱۲/۴ ± ۱۵/۶	۱۲۰ ± ۱۸/۹	میانگین گلوکز در زمان OGTT* (mmol/L)
P=۰/۰۰۸	۲۵/۵ ± ۲۱/۴	۲۱/۲ ± ۹/۶	۲۷/۶ ± ۱۳/۸	میانگین انسولین در زمان (mU/l)OGTT
P> ۰/۰۵	۱۱/۹ ± ۷/۵	۱۱/۵ ± ۶/۷	۸/۹ ± ۷/۵	ISI† (اندکس حساسیت به انسولین)
P> ۰/۰۵	۱/۴۵ ± ۲/۳	۱/۲ ± ۰/۷	۱/۱ ± ۱/۲	FGIR‡ (نسبت گلوکز به انسولین ناشتا)
P= ۰/۰۲	-	-	۶ نفر	موارد دارای IFG§
P= ۰/۰۰۰	-	۲۷۷۶/۲ ± ۵۷۴/۴	۴۷۷۶/۲ ± ۱۴۶۲/۵	فریتین سرم µg/l

* Oral glucose tolerance test

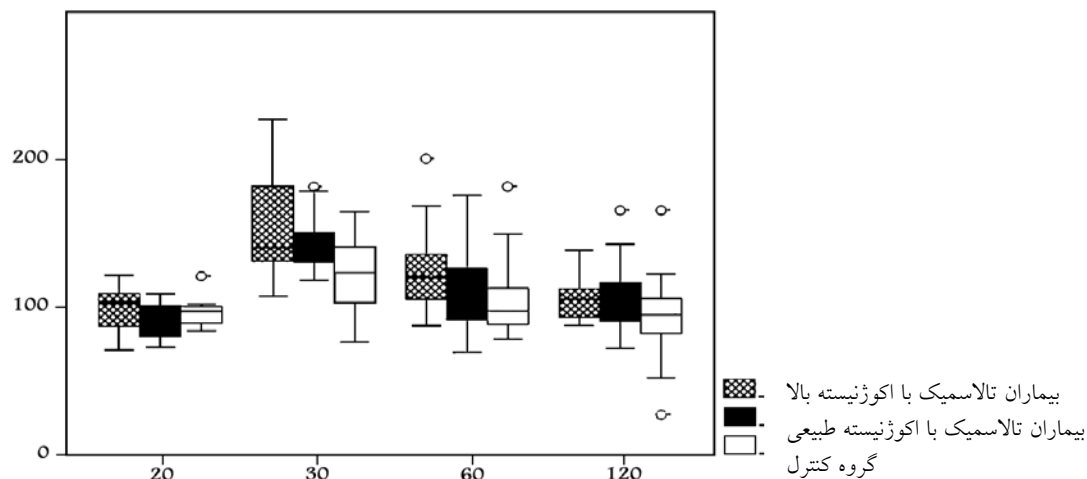
† Insulin sensitivity index

‡ Fasting glucose-insulin ratio

§ Impaired fasting glucose



شکل ۱- توزیع فراوانی میانگین گلوکز در بیماران تالاسمیک با پژواکزایی بالا، پژواکزایی طبیعی و گروه کنترل در طی تست تحمل گلوکز خوراکی در زمانهای ۰، ۳۰، ۶۰ و ۱۲۰ دقیقه



شکل ۲- توزیع فراوانی میانگین انسولین در بیماران تالاسمیک با پژواک‌زایی بالا، پژواک‌زایی طبیعی و گروه شاهد در طی آزمون تحمل گلوکز خوراکی در زمانهای ۰، ۳۰، ۶۰ و ۱۲۰ دقیقه

بالای پانکراس، تمایل به افزایش این پارامترها مشاهده می‌گردد.

فریتین از عوامل مؤثر در ایجاد مقاومت به انسولین به‌شمار می‌آید و غلظت سرمی آن، که شاخصی از غلظت آهن کبد است، به‌عنوان یک عامل خطرزای مستقل برای دیابت و IGT تلقی می‌شود. همچنین در مطالعات همه‌گیرشناختی (اپیدمیولوژیک) جزء مهمی از سندرم مقاومت به انسولین را تشکیل می‌دهد [۱۹]. براساس مطالعه Perin و همکارانش، حساسیت به انسولین، که با افزایش بار آهن ارتباط نزدیکی دارد در بیماران تالاسمیک ۴۰٪ کاهش می‌یابد [۱۷]. در یک مطالعه میزان فریتین کمتر از $100 \mu\text{g/l}$ باعث کاهش شیوع دیابت در این بیماران گردیده [۲۰] و در مطالعه‌ای دیگر فریتین کمتر از $1500 \mu\text{g}$ در کاهش عوارض اندوکراین بیماران تالاسمیک مؤثر شناخته شده است [۲۱]. در مطالعه ما میانگین فریتین در گروه بیماران دارای پژواک‌زایی بالا بیش از بیماران با پژواک‌زایی طبیعی بود. علاوه بر آن، بین فریتین و شاخص حساسیت به انسولین رابطه منفی وجود داشت و میانگین فریتین به‌طور قابل توجهی بالاتر از $2500 \mu\text{g/l}$ بود در حالی که در گروه با پژواک‌زایی طبیعی، میانگین فریتین اختلاف زیادی با میزان $2500 \mu\text{g/l}$ (سطحی از فریتین که باعث کاهش شیوع دیابت در بیماران تالاسمیک می‌شود) نداشت

وضعیت‌های IFG و IGT مورد بررسی قرار گرفته است، IFG بیشتر گویای موارد مقاومت به انسولین بوده و در وضعیت‌های IFG و IGT مورد بررسی قرار گرفته است، IFG بیشتر گویای موارد مقاومت به انسولین بوده و در مراحل بعدی پیشرفت این حالت، در IGT و نهایتاً در دیابت اختلال در ترشح انسولین ایجاد می‌شود. بدین ترتیب بیماران مورد مطالعه ما که دارای IFG هستند در مراحل اولیه سیر دیابت بوده‌اند و نتایج مطالعات قبلی مبنی بر اینکه مقاومت به انسولین در مقایسه با کاهش ترشح آن نقش اساسی‌تری در بروز دیابت و اختلال تحمل گلوکز بازی می‌نماید، تأیید می‌شود. علاوه بر آن، براساس این مطالعات آسیب کبدی حاصل از هموسیدروز نیز در پیدایش IGT نقش دارد [۱۷، ۱۸]. بدین ترتیب با توجه به اینکه احتمالاً به دلیل کنترل و درمان مطلوب این بیماران یا سن پایین آنها مواردی از IGT در کل افراد مورد بررسی وجود نداشت، وجود بیماران با IFG فقط در گروه با پژواک‌زایی بالای پانکراس، گویای افزایش مقاومت به انسولین در این گروه از بیماران نسبت به افراد با پژواک‌زایی نرمال می‌باشد. در مطالعه ما با وجود اینکه اختلاف بین میانگین گلوکز و انسولین در طی OGTT در سه گروه معنی‌دار نبود، در بیماران تالاسمیک با پژواک‌زایی

قرار گیرد. با در نظر گرفتن اینکه عوارض اندوکراین در بیماران تالاسمیک از جمله دیابت، در سنین بالاتر آشکارتر است [۲۲-۸] و درمان و پیگیری مطلوب این بیماری در کشور، زمان پیدایش اختلالات پانکراس را به تأخیر می‌اندازد و از سویی عوارض ناشی از هموسیدوز نیز به‌طور کامل قابل پیشگیری نبوده، احتمال بروز آنها در سنین بالاتر وجود دارد، لذا پیشنهاد می‌شود برای تأیید بهتر موضوع فوق، در افراد با پژواک‌زایی افزایش یافته پانکراس و IFG، پیگیری دوره‌ای با OGTT و بررسی روند پیشرفت دیابت احتمالی انجام گردد. همچنین نقش دیگر عوامل ناشناخته دخیل در روند پیدایش دیابت در این بیماران قابل چشم‌پوشی نیست به‌طوری‌که در چندین مطالعه عوامل ژنتیکی را نیز در ایجاد این عارضه مؤثر دانسته‌اند [۲۳، ۲۴]. هرچند عوامل فوق در مطالعه ما بررسی نشد. بنابراین برای تأیید و بررسی بیشتر یافته‌های حاصل، مطالعات گسترده‌تری با حجم نمونه بیشتر و در بیماران تالاسمیک با میانگین سنی بالاتر ضروری به نظر می‌رسد.

سپاسگزاری

از آقای دکتر فروزمهر به دلیل همکاری در انجام سونوگرافی پانکراس قدردانی می‌گردد.

و رابطه‌ای نیز بین فریتین و شاخص حساسیت به انسولین دیده نمی‌شد. در مطالعه مشابهی در یونان که به بررسی اهمیت و میزان حساسیت نتایج پژواک‌نگاری پانکراس به عنوان شاخص کار پانکراس در افراد مبتلا به بتا تالاسمی پرداخته بود، بررسی سونوگرافیک و OGTT در ۳۴ کودک تالاسمیک به عمل آمد. بر مبنای نتایج به‌دست آمده، ۷۶/۵٪ بیماران افزایش پژواک‌زایی پانکراس داشتند که ۷۷٪ از این افراد دچار اختلال تحمل گلوکز بودند و ۳۷/۵٪ نیز غلظت سرمی انسولین غیرطبیعی داشتند. پژوهشگران در این مطالعه به این نتیجه رسیدند که در بیماران با پژواک‌زایی افزایش یافته پانکراس، میانگین گلوکز در طی OGTT بالاتر بوده، این شیوه تصویربرداری ساده را می‌توان به‌عنوان شاخصی برای تشخیص خطر ایجاد دیابت در بیماران تالاسمیک تلقی نمود [۳]. در مطالعه ما هرچند نتیجه‌ای مشابه یافته‌های مطالعه مذکور حاصل نشد، با توجه به تمایل گلوکز و انسولین به افزایش در بیماران با پژواک‌زایی افزایش یافته پانکراس، وجود تمامی موارد IFG به عنوان شاخصی از مقاومت به انسولین و مرحله اولیه ابتلا به دیابت در این گروه، رابطه منفی بین میانگین فریتین با شاخص حساسیت به انسولین و تمایل به کاهش شاخص حساسیت به انسولین و نسبت گلوکز به انسولین ناشتا (شاخصهای حساسیت به انسولین) [۱۰-۱۱] در این گروه، سونوگرافی پانکراس می‌تواند جهت تشخیص مراحل ابتدایی دیابت در بیماران تالاسمیک مورد استفاده

مآخذ

1. Najmabadi H, Karimi - Nejad R, Pourfarzad, F, Teimourian S, Sahebjan F, Amirzadeh N, Karimi Nejad, MH. The Beta - Thalassemia mutation spectrum in Iranian population. *Hemoglobin* 2001; 25: 285-96.
2. Williams C, Mentzer J. The thalassemia. In: Nathan DG, Orkin SH, Donagh M; Nathan and Oski's *Hematology of Infancy and Childhood*. 4th edition. Philadelphia: WB.Saunders; 1993. p 783-881.
3. Theochari M, Ioannidou D, Nounopoulos H, Bouloukos A, Papadogiannis M, Katsikari M, et al. Ultrasonography of the pancreas as a function index in children with B- thalassemia. *Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism* 2000; 13: 303-6.
4. Arrigo T, Crisafulli G, Meo A, Sturiale M, Lombardo F, Miceli M, et al. Glucose tolerance, insulin secretion and peripheral sensitivity in thalassaemia major. *Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism* 1998; 11 (suppl 3): 863-6.
5. Gamberini MR, Fortini M, Gilli G, Testa MR, De Sanctis V. Epidemiology and chelation therapy effects on glucose homeostasis in thalassemia patients. *Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism* 1998; 11 (suppl 3): 867-9.
6. Italian Working Group on Endocrine Complications in Non-endocrine Diseases: Multicentre study on prevalence of endocrine complications in thalassemia major. *Clinical Endocrinology & Metabolism* 1995; 19:581-586.

7. Sanctis D, Zurlo MG, Senes E, Boffa C, Cavallo L, Di Gregorio F. Insulin dependent diabetes in thalassemia. *Archives of Disease in Childhood* 1988; 63: 58-62.
8. Santics D, Ascola G, Wonke B. The development of diabetes mellitus and chronic liver disease in long term chelated B-thalassemic patients. *Postgraduate Medical Journal* 1986; 62:831-36.
9. World Health Organization Expert Committee: Seconed Report on Diabetes Mellitus. Geneva, World Health Organization; 1980 (Tech Rep. Serial no. 646).
10. Legro RS, Finegood D, Dunaif A. A fasting glucose to insulin ratio is a useful measure of insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 1998; 83: 2694-8.
11. Matsuda M, DeFronzo RA. Insulin senitivity indices obtaines from oral glucose tolerance testing. *Diabetes Care* 1999; 22: 1462-70.
12. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert committee on the diagnosis and classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1999; 22 (suppl 1): 85-819.
13. Albert KG, Zimmet P. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. I. Diagnosis and classification of diabetes mellitus: Pro visional report of a WHO consultation. *Diabetic Medicine* 1998; 15: 539-53.
14. Karahanyan E, Stoyanova A, Moumdzhiev I, Ivanov I. Secondary diabetes in children with thalassemia major (homozygous thalassemia). *Folia Medica (Plovdiv)* 1994; 36: 29-34.
15. Aydinok Y, Darcan S, Polat A, Kavakli K, Nigli G, Coker M, et al. Endocrine complications in paitents with beta – thalassemia major. *Journal of Tropical Pediatrics* 2002; 48: 50-4.
16. Gulati R, Bhatia V, Agarwal SS. Early onset of endocrine abnormalities in beta – thalassemia major in a developing country. *Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism* 2000; 13(6): 651-6.
17. Cavallo – Perin P, Pacini G, Cerutli F, Bessone A, Condo C, Sacchetti L, et al. Insulin resistance and hyperinsulinemia in homozygous β - thalassemia. *Metabolism* 1995; 44: 281-6.
18. Pappas S, Donhohue SM, Denver AE, Mohamed – Ali V, Goibet S, Yudkin JS. Glucose intolerance in thalassemia major is related to insulin resistance and hepatic dysfunction. *Metabolism* 1996; 45: 652-7.
19. Fernandez – Real JM, Ricart–Engel W, Arroyo E, Balanca R, Castaner M, Soler J: Serum ferritin as a component of the insulin resestance syndrome. *Diabetes Care* 1998; 21: 62-8.
20. Brittenham GM, Griffith PM, Nienhuis AW, Mc Laren CE, Young NS, Tucker EE, et al. Efficacy of deferoxamine in preventing complications of iron overload in patients with thalassemia major. *New England Journal of Medicine* 1994; 331: 567-73.
21. Telfer PT, prestcott E, Holden S, Walker M, Hoffbrand AV, Wonke B. Hepatic iron concentration combine with long – term monitoring of serum ferritin to predict complications of iron overload in thalassemia major. *British Journal of Haematology* 2000; 110: 971-7.
22. Merkel PA, Simonson DC, Amiel SA, Plewe G, Sherwin RS, Pearson HA, et al . Insulin resistance and hyperinsulinemia in paitents with thalassemia major treated by hypertrasfusion. *New England Journal of Medicine* 1988; 318: 809-14.
23. Chern JP, Lin KH, Lu MY, Lin DT, Lin KS, Chen JD, et al. Abnormal glucose tolerance in transfusion – dependent β -Thalassemic patiens. *Diabetes Care* 2001; 24: 850-4.
24. Lin KH, Lin KS, Feig SA. Marrow transplantation for thalassemia. *Bone Marrow Transplantation* 1986; 1: 115-20.