

## Πρωτότυπες εργασίες

### Ο υπερηχογραφικός έλεγχος του παγκρέατος, ως δείκτης λειτουργικότητάς του, στα παιδιά με β-μεσογειακή αναιμία

#### Περίληψη

Μ. Θεοχάρη<sup>1</sup>  
Δ. Ιωαννίδου<sup>1</sup>  
Χ. Νουνόπουλος<sup>4</sup>  
Α. Μπουλούκος†<sup>4</sup>  
Μ. Παπαδόγιαννης<sup>2</sup>  
Μ. Κατσικάρη<sup>2</sup>  
Θ. Καρπάθιος<sup>3</sup>  
Χ.Σ. Μπαρτσόκας<sup>1</sup>

Συχνό εργαστηριακό εύρημα, σε παιδιά και εφήβους με β-μεσογειακή αναιμία, αποτελεί λόγω της αιμοσιδήρωσης η αυξημένη ηχογένεια του παγκρέατος στο υπερηχογράφημα. Σκοπός της μελέτης ήταν να διερευνηθεί, αν η αυξημένη ηχογένεια του παγκρέατος στο υπερηχογράφημα σχετίζεται με τυχόν δυσλειτουργία του. Εξετάστηκε η υπερηχογραφική εικόνα του παγκρέατος σε 34 παιδιά (20 κορίτσια, 14 αγόρια) σχολικής ηλικίας ( $12 \pm 3,8$  έτη), παράλληλα με τη λειτουργικότητα της ενδοκρινούς και εξωκρινούς μοίρας του αδένου. Για τον έλεγχο της ενδοκρινούς μοίρας έγινε από του στόματος δοκιμασία ανοχής γλυκόζης με σύγχρονη μέτρηση ινσουλίνης, ενώ η εξωκρινής μοίρα εξετάστηκε με προσδιορισμό της θρυψίνης ορού. Από τα 34 άτομα, τα 26 (76,5%) εμφάνισαν αυξημένη ηχογένεια, ενώ τα 8 (23,5%) είχαν φυσιολογική υπερηχογραφική εικόνα. Τα 77% των ασθενών με αυξημένη ηχογένεια παρουσίαζαν παθολογική δοκιμασία ανοχής γλυκόζης, τα 46% επηρεασμένες τιμές ινσουλίνης και το 32,5% χαμηλά επίπεδα θρυψίνης. Από τους πάσχοντες με φυσιολογικό υπερηχογράφημα το 25% εμφάνιζε παθολογική δοκιμασία ανοχής γλυκόζης και το 37,5% παθολογικές τιμές ινσουλίνης. Η στατιστική ανάλυση με δοκιμασία *t* κατά *student* αποκάλυψε, ότι οι πάσχοντες με αυξημένη ηχογένεια είχαν σημαντικά υψηλότερες τιμές γλυκόζης στο χρόνο 60 λεπτών ( $137,3 \pm 33,7$  mg/dl) συγκριτικά με τους ασθενείς της ομάδας με φυσιολογικό υπερηχογράφημα ( $110,75 \pm 21,72$  mg/dl) ( $p < 0,05$ ). Οι τιμές ινσουλίνης βρέθηκαν σημαντικά επηρεασμένες στους χρόνους 30, 60, 90 λεπτών ( $79,54 \pm 42, 46,4 \pm 21,8$  και  $41,04 \pm 22,15$  mU/L αντίστοιχα) στους ασθενείς με αυξημένη ηχογένεια, συγκριτικά με αυτούς με φυσιολογική υπερηχογραφική απεικόνιση του αδένου ( $42 \pm 23,7, 26,85 \pm 7,36$  και  $18,9 \pm 8,8$  mU/L) ( $p < 0,05$ ). Όσον αφορά τη θρυψίνη, αν και παρατηρήθηκαν παθολογικές τιμές στα παιδιά με αυξημένη ηχογένεια ( $145,6 \pm 67$  ng/ml) συγκριτικά με τους πάσχοντες με φυσιολογικό υπερηχογράφημα ( $196 \pm 92$  ng/ml), δεν διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων ( $p < 0,1$ ). Τα παραπάνω ευρήματα επιβεβαιώνουν, ότι η αυξημένη ηχογένεια του παγκρέατος στο υπερηχογράφημα σχετίζεται με τις διαταραχές της λειτουργικότητάς του. Η απλή αυτή απεικονιστική μέθοδος θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί ως άδρος πρώιμος δείκτης αναγνώρι-

- <sup>1</sup> Παιδιατρική Κλινική  
Τμήματος Νοσηλευτικής,  
Πανεπιστημίου Αθηνών,  
Νοσοκομείο Παιδών  
«Π. και Α. Κυριακού»
- <sup>2</sup> Ακτινολογικό Εργαστήριο,  
Νοσοκομείο Παιδών  
«Π. και Α. Κυριακού»
- <sup>3</sup> Β΄ Παιδιατρική Κλινική,  
Νοσοκομείου Παιδών  
«Π. και Α. Κυριακού»
- <sup>4</sup> Εργαστήριο Βιολογικής  
Χημείας, Ιατρικής Σχολής  
Πανεπιστημίου Αθηνών

σης πασχόντων από β-Μεσογειακή Αναιμία που παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης Σακχαρώδη Διαβήτη.

## Εισαγωγή

Είναι γνωστό, ότι η αιμοσιδήρωση αποτελεί σημαντική επιπλοκή στους πάσχοντες από ομόζυγο β-μεσογειακή αναιμία. Ένα από τα ζωτικά όργανα που προσβάλλονται είναι το πάγκρεας, με επακόλουθο δομικές μεταβολές και λειτουργικές διαταραχές<sup>1</sup>. Ο απεικονιστικός έλεγχος του παγκρέατος με υπερηχογράφημα αποκαλύπτει συχνά αυξημένη ηχογένεια του αδένου σε άτομα με μεσογειακή αναιμία, ως συνέπεια της χρόνιας αιμοσιδήρωσης. Αρκετοί ασθενείς με β-μεσογειακή αναιμία παρουσιάζουν παθολογικές τιμές γλυκόζης και ινσουλίνης στη δοκιμασία ανοχής γλυκόζης καθώς και αυξημένη επίπτωση σακχαρώδη διαβήτη<sup>2,3</sup>.

Σκοπός της μελέτης ήταν να διερευνηθεί, αν η αυξημένη ηχογένεια του παγκρέατος στο υπερηχογράφημα σχετίζεται με τη δυσλειτουργία της ενδοκρινούς ή και της εξωκρινούς μοίρας του αδένου στα παιδιά και εφήβους με ομόζυγο β-μεσογειακή αναιμία.

## Υλικό – μέθοδοι

Μελετήθηκαν 34 παιδιά και έφηβοι (20 κορίτσια-14 αγόρια) σχολικής ηλικίας ( $12 \pm 3,8$  έτη) με ομόζυγο β-μεσογειακή αναιμία. Τα συμμετέχοντα άτομα και οι γονείς τους έδωσαν τη συγκατάθεσή τους για την πραγματοποίηση της έρευνας. Όλα μεταγγίζονταν σε τακτικά χρονικά διαστήματα και υποβάλλονταν σε συστηματική αποσιδήρωση.

Παράλληλα με την απεικονιστική εξέταση του παγκρέατος με υπερηχογράφημα, ελέγχθηκε η λειτουργικότητα της ενδοκρινούς μοίρας με δοκιμασία ανοχής γλυκόζης και σύγχρονη μέτρηση ινσουλίνης καθώς και της εξωκρινούς μοίρας με προσδιορισμό των επιπέδων θρυψίνης στον ορό των πασχόντων. Για τον υπερηχογραφικό έλεγχο χρησιμοποιήθηκε συσκευή υπερήχων ATL-Ultra Mark 4q (Advanced Technology Laboratories) με κεφαλή 5MHz.

Η δοκιμασία ανοχής γλυκόζης με σύγχρονη προσδιορισμό των επιπέδων της ινσουλίνης έγινε, αφού είχε προηγηθεί επί τριήμερο διαιτολόγιο αποτελούμενο κατά 50% των θερμίδων από υδατάνθρακες. Κατά το διάστημα των δύο προηγού-

μενων εβδομάδων τα παιδιά δεν λάμβαναν υπερή υπογλυκαιμικούς παράγοντες (σαλικυλικά, διουρητικά, φαινοτοΐνη, αντισυλληπτικά). Η αιμοληψία για τις παραπάνω εξετάσεις έγινε μια μέρα πριν την προγραμματισμένη μετάγγιση, μετά από 12ωρη νηστεία. Κατόπιν χορηγήθηκαν 1,75 g/kg (max 75 g) γλυκόζης per os σε διάλυμα 20% σε νερό και ακολούθησε αιμοληψία για μέτρηση των επιπέδων γλυκόζης και ινσουλίνης αίματος σε χρόνο 30, 60, 90, 120 λεπτών. Οι εξετάσεις εκτελέστηκαν στο Βιοχημικό Εργαστήριο του Νοσοκομείου Παιδών «Π. & Α. Κυριακού». Ο προσδιορισμός της γλυκόζης έγινε με ενζυματική χρωματομετρική μέθοδο με kits της εταιρείας Boehringer Mannheim σε αναλυτή BM Hitachi 704. Ο προσδιορισμός της ινσουλίνης έγινε με ενζυματική ανοσολογική μέθοδο Elisa με Kits της εταιρείας Boehringer Mannheim - ES 300.

Τα επίπεδα θρυψίνης προσδιορίστηκαν με ραδιοανοσολογική μέθοδο RIA (kits: RIA - gnost trypsin Boehringerwerke AG Diagnostica - Marburg - Germany) στο Εργαστήριο Βιολογικής Χημείας της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Αθηνών. Η στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων των έγινε με t-test κατά Student.

## Αποτελέσματα

Η υπερηχογραφική εξέταση απεκάλυψε αυξημένη ηχογένεια παγκρέατος σε 26 ασθενείς (76,5%) ενώ οι υπόλοιποι 8 (23,5%) είχαν φυσιολογική υπερηχογραφική εικόνα. Ποσοστό 77% των ασθενών με αυξημένη ηχογένεια παρουσίαζαν παθολογική δοκιμασία ανοχής γλυκόζης, ενώ 46% των παιδιών της ίδιας ομάδας, εμφάνιζε παθολογικά χαμηλές ή αυξημένες τιμές ινσουλίνης και το 32,5% χαμηλά επίπεδα θρυψίνης. Από τους πάσχοντες με φυσιολογική υπερηχογραφική εικόνα παγκρέατος, το 25% είχε παθολογική δοκιμασία ανοχής γλυκόζης και το 37,5% παθολογικές τιμές ινσουλίνης. Η στατιστική ανάλυση αποκάλυψε, ότι οι πάσχοντες με αυξημένη ηχογένεια είχαν σημαντικά υψηλότερες τιμές γλυκόζης στο χρόνο 60 λεπτών ( $137,3 \pm 33,7$  mg/dl) συγκριτικά με τους ασθενείς με φυσιολογικό υπερηχογράφημα ( $110,7 \pm 21,7$  mg/dl) ( $p < 0,05$ ). Οι τιμές ινσουλίνης βρέθηκαν σημαντικά επηρεασμένες στους χρόνους 30, 60, 90 λεπτών ( $79,5 \pm 42,46 \pm 21,8$  και  $41,04 \pm 22,15$  mU/L αντίστοιχα) στους ασθενείς με αυξημένη ηχογένεια συγκριτικά με αυτούς με φυσιολογική υπερηχογραφική απεικόνιση του αδένου ( $42 \pm 23,7, 26,85 \pm$

Πίνακας 1

Αριθμός παιδιών : 34
Θ/Α : 20/14
Ηλικία : $12 \pm 3,8$ έτη
Αυξημένη ηχογένεια, U/S (+) : 26 (76,5%)
- 77% παθολογικές τιμές γλυκόζης στην OGTT
- 46% επηρεασμένες τιμές ινσουλίνης
- 32,5% χαμηλή θρυψίνη
Φυσιολογική ηχογένεια, U/S(-) : 8 (23,5%)
- 25% παθολογική OGTT
- 37,5% επηρεασμένες τιμές ινσουλίνης

7,36 και  $18,9 \pm 8,8$  mU/L αντίστοιχα) ( $p < 0,05$ ) (Πιν. 2).

Ο έλεγχος της εξωκρινούς μοίρας του παγκρέατος με προσδιορισμό της θρυψίνης ορού, δεν αποκάλυψε σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων αν και παρατηρήθηκαν χαμηλότερες τιμές στους ασθενείς με αυξημένη ηχογένεια ( $145,6 \pm 67$  ng/ml) συγκριτικά με τους πάσχοντες με φυσιολογικό υπερηχογράφημα ( $196 \pm 92$  nm/ml) ( $p \sim 0,1$ ).

## Συζήτηση

Ο απεικονιστικός έλεγχος ζωτικών οργάνων με υπερηχογράφημα αποτελεί μια εύχρηστη αδρή μέθοδο που προσφέρει πολύτιμες πληροφορίες για τη δομή τους. Μόλις τα τελευταία χρόνια οι ακτινολόγοι πέτυχαν την άμεση απεικόνιση του παγκρέατος στο υπερηχογράφημα<sup>4</sup>. Παλιότερα διάφορες παθολογικές καταστάσεις του αδένου διαγιγνώσκονταν έμμεσα με κλασικές ακτινολογικές μεθόδους, όπως η απλή ακτινογραφία κοιλίας ή ο έλεγχος του ανώτερου πεπτικού σωλήνα. Σήμερα επιτρέπεται η συσχέτιση της κλινικής εικόνας με παραλλαγές της απεικόνισης του πα-

γκρέατος στο υπερηχογράφημα, με αποτέλεσμα να ανιχνεύονται παθήσεις σε πρώιμα στάδια. Φυσιολογικά το πάγκρεας παρουσιάζει την ίδια ηχογένεια με το ήπαρ<sup>5</sup>. Στους ενήλικες παρατηρείται αυξημένη ηχογένεια με την πάροδο της ηλικίας, λόγω μεγαλύτερης εναπόθεσης λίπους, χωρίς ιδιαίτερες επιπτώσεις στη λειτουργία του<sup>6</sup>. Αντίθετα, στα φυσιολογικά παιδιά, δε διαπιστώνεται το παραπάνω εύρημα<sup>4</sup>.

Έχει αποδειχθεί, ότι η παρουσία ινώδους συνδετικού ιστού συντελεί στην αύξηση της ηχογένειας του αδένου. Στη χρόνια παγκρεατίτιδα, την κυστική ινώδη νόσο και στο σύνδρομο Schwachman βρέθηκε αυξημένη ηχογένεια παγκρέατος λόγω ίνωσης και λιπώδους διήθησης του αδένου<sup>4,6-8</sup>. Οι συστηματικές μεταγγίσεις των ασθενών με β-μεσογειακή αναιμία προκαλούν αιμοσιδήρωση του παγκρέατος, με συνέπεια τη δευτεροπαθή ίνωση και αύξηση της ηχογένειάς του<sup>1</sup>. Στις περισσότερες μάλιστα περιπτώσεις αναφέρεται, ότι η αυξημένη ηχογένεια στους ασθενείς με μεσογειακή αναιμία συμβαδίζει με την ηλικία τους και τη συχνότητα των μεταγγίσεων<sup>9</sup>. Στην παρούσα μελέτη διαπιστώθηκε, ότι ήδη το 76% των ασθενών με β-μεσογειακή αναιμία εμφάνισε αυξημένη ηχογένεια παγκρέατος παρά τη μικρή τους ηλικία.

Είναι γνωστό, ότι μια από τις κύριες ενδοκρινικές επιλοκές της μεσογειακής αναιμίας είναι ο σακχαρώδης διαβήτης<sup>3</sup>. Στην παρούσα μελέτη διαπιστώθηκε ότι οι περισσότεροι από τους νεαρούς ασθενείς της ομάδας με αυξημένη ηχογένεια παγκρέατος, είχαν παθολογική δοκιμασία ανοχής γλυκόζης και παράλληλα επηρεασμένες τιμές ινσουλίνης. Παρατηρήθηκε, ότι αντίστοιχα με τις υψηλές συγκεντρώσεις γλυκόζης στους ασθενείς, οι τιμές της ινσουλίνης ήταν άλλοτε χαμηλότερες και άλλοτε υψηλότερες των φυσιολογικών για τους αντίστοιχους χρόνους. Οι επη-

Πίνακας 2

	Γλυκόζη (mg/dl)			Ινσουλίνη (mU/L)			Θρυψίνη (ng/ml)		
	U/S (+)	U/S (-)	p	U/S (+)	U/S (-)	p	U/S (+)	U/S (-)	p
0'	$98,3 \pm 15,8$	$86,3 \pm 10,16$	$\sim 0,1$	$11,6 \pm 5,4$	$10,1 \pm 4,7$	0,1	$145,6 \pm 67$	$196 \pm 92$	0,1
30'	$149 \pm 22,9$	$136,6 \pm 22,3$	$\sim 0,1$	$79,6 \pm 42$	$42 \pm 23,7$	$< 0,005$			
60'	$137,3 \pm 33,7$	$110,7 \pm 21,7$	$< 0,05$	$46,4 \pm 21,8$	$26,8 \pm 7,3$	$< 0,05$			
90'	$127 \pm 28$	$115,6 \pm 13,4$	$\sim 0,1$	$41 \pm 22,1$	$18,9 \pm 8,8$	$< 0,05$			
120'	$122,7 \pm 23$	$109,6 \pm 12$	$\sim 0,1$	$35,8 \pm 20,6$	$20,9 \pm 5,1$	$\sim 0,01$			

ρεασμένες τιμές της ινσουλίνης μπορούν να αποδοθούν στην καταστροφή των νησιδίων του αδένου λόγω αιμοσιδήρωσης, η οποία αντανακλάται στην υπερηχογραφική εικόνα, καθώς επίσης και στην αντίσταση στην ινσουλίνη. Παράλληλα, η ανεύρεση αυξημένων τιμών ινσουλίνης ταυτόχρονα με τις αυξημένες συγκεντρώσεις γλυκόζης πιθανόν να οφείλεται σε ανάπτυξη αντίστασης στην ινσουλίνη και την υπερλειτουργία των υπολοίπων φυσιολογικά λειτουργούντων β-κυττάρων του παγκρέατος προς αντιστάθμιση της υπεργλυκαιμίας. Την περασμένη δεκαετία, αρκετοί ερευνητές<sup>2,10,11</sup> μελετώντας τη λειτουργία του παγκρέατος σε ασθενείς με β-μεσογειακή αναιμία, διαπίστωσαν παθολογικές τιμές γλυκόζης, οι οποίες απεδόθησαν σε ανεπαρκή έκκριση ινσουλίνης λόγω της καταστροφής των β-κυττάρων του αδένου από την αιμοσιδήρωση. Το 1983, ο Atti και συν.<sup>12</sup> απέδωσαν τη συχνή εμφάνιση του σακχαρώδους διαβήτη στους ασθενείς με β-μεσογειακή αναιμία, είτε σε ινσουλινοπενία λόγω καταστροφής των β-κυττάρων από την αιμοσιδήρωση, είτε σε ανοχή στην ινσουλίνη λόγω κίρρωσης του ήπατος. Επίσης, οι νεώτερες μελέτες υποστηρίζουν ότι η υπερινσουλιναίμια και η ανθεκτικότητα στην ινσουλίνη μπορεί να συμβαδίζουν<sup>13-15</sup> με διαταραχές στη δοκιμασία ανοχής γλυκόζης καθώς και με Σακχαρώδη Διαβήτη, ενώ η ινσουλινοπενία μπορεί και να προηγείται<sup>16</sup> των πιο πάνω αναφερομένων παθολογικών καταστάσεων.

Η επίδραση της αιμοσιδήρωσης στη λειτουργικότητα του παγκρέατος δεν περιορίζεται μόνο στην ενδοκρινή μοίρα του αδένου αλλά επεκτείνεται και στην εξωκρινή. Σε αρκετές μελέτες<sup>9,17</sup> αναφέρονται διαταραχές της θρυψίνης και της λιπάσης, ως αποτέλεσμα της ίνωσης του παγκρέατος. Μάλιστα, ο Gullo και συν. διαπίστωσε<sup>9</sup> αρνητική συσχέτιση μεταξύ των τιμών θρυψίνης και της διάρκειας της νόσου. Στην παρούσα μελέτη, τα παιδιά με αυξημένη ηχογένεια είχαν χαμηλότερες τιμές θρυψίνης, συγκριτικά με αυτά με φυσιολογικό υπερηχογράφημα, αν και δεν διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων.

Τα ευρήματα της μελέτης υποδεικνύουν, ότι η υπερηχογραφική εικόνα του παγκρέατος σχετίζεται με διαταραχές της λειτουργίας του. Φαίνεται, ότι η απλή αυτή απεικονιστική μέθοδος θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί ως άδρος πρώιμος δείκτης ανίχνευσης αυξημένου κινδύνου ανάπτυξης σακχαρώδη διαβήτη στα παιδιά και εφήβους με β-μεσογειακή αναιμία.

## Summary

*Theochari M, Ioannidou D, Nounopoulos H, Bouloukos A, Papadogiannis M, Katsikari M, Karpalthios Th, Bartsocas CS. Ultrasonography of the pancreas, as a function index, in children with β-thalassemia. Hellen Diabitol Chron 1999; 2: 169-173.*

Increased echogenicity of the pancreas, due to hemosiderosis, is a frequent laboratory finding in children and adolescents with β-thalassemia. (1) Aim of this study was to investigate, whether increased echogenicity of the pancreas is associated to dysfunction and diabetes mellitus. The ultrasonic image of the pancreas was examined in 34 children aged  $12 \pm 3.8$  years old and was compared to the function of the endocrine and exocrine part of the gland. Oral glucose tolerance test (OGTT) was performed with simultaneous measurement of insulin and serum trypsin. Twenty-six of the 34 patients (76.5%) presented an increased echogenicity, while 8 (23.5%) had a normal ultrasonic pancreatic image. 77% of the patients with an increased echogenicity presented an abnormal OGTT, 46% subnormal or increased insulin values and 32.5% manifested low levels of trypsin. Among patients with a normal ultrasound, 25% had an abnormal OGTT and 37.5% abnormal insulin values. Statistical analysis with Student's t-test revealed that patients with increased echogenicity had significantly higher glucose values on OGTT at 60 ( $137.3 \pm 33.7$  mg/dl) as compared to the patients with normal ultrasounds ( $110.75 \pm 21.72$  mg/dl) ( $p < 0.05$ ). Insulin values were found significantly affected in the 30, 60, 90 minute intervals ( $79.54 \pm 42$ ,  $46.4 \pm 21.8$ ,  $41.04 \pm 22$  mU/L) respectively in patients with increased echogenicity in comparison to those with normal ultrasonographic image of the gland ( $42 \pm 23.7$ ,  $26.85 \pm 7.36$ ,  $18.9 \pm 8.8$  mU/L) ( $p < 0.05$  respectively). No statistical significance was observed between the two groups regarding serum trypsin levels, even though abnormal values were observed in children with increased echogenicity in comparison with the patients with a normal ultrasound. The above findings confirm that increased echogenicity of the pancreas is associated with disturbances of its function. This simple imaging method could be used as a rough early index of detection of an increased risk for the development of diabetes mellitus in patients with β-thal-

assemia.

## Βιβλιογραφία

1. Erttmann R, Hausdorf G, Landbeck G. Pancreatic sonography in thalassemia major. *Klinische Paediatric* 1983; 195: 97-99.
2. De Sanctis V, Gamberini MR, Borgatti L, Atti G, Vullo C, Bagni B. Alpha and beta cell evaluation in patients with thalassemia intermedia and iron overload. *Postgraduate Medical Journal* 1985; 61: 963-967.
3. De Sanctis V, D'Ascola G, Wonke B. The development of diabetes mellitus and chronic liver disease in long term chelated beta thalassaemic patients. *Postgraduate Medical Journal* 1986; 62: 831-836.
4. Hill MC. Pancreatic sonography. An update (p. 1) In: Saunders R.C. (ed) *Ultrasound Annual* 1982. New York. Raven Press 1982.
5. Crade M, Taylor KJW. Ultrasound diagnosis of pancreatic pathology. *J Clin Gastroenterol* 1979; 1: 171.
6. Marks WN, Filly RA, Callen PW. Ultrasonic evaluation of normal pancreatic echogenicity and its relationship to fat deposition. *Radiology* 1980; 137: 475.
7. Shawker TA, Linzer M, Hubbard VS. Pancreatic size and echo amplitude in chronic pancreatitis; Proceedings from 28th American Institute of Ultrasound in Medicine. *J Ultrasound Med* 1983; 2: 2.
8. Schneider K, Harms K, Fendel H. The increased echogenicity of the pancreas in infants and children: the white pancreas. *Eur J Pediat* 1987; 146: 508-511.
9. Gullo L, Corcioni E, Brancati C, Bria M, Pozzilli R, Sprovieri G. Morphologic and functional evaluation of the exocrine pancreas in beta-thalassemia major. *Pancreas* 1993; 8: 176-180.
10. Livadas DP, Economou E, Sofroniadou K, Fotiadou-Pappa H, Van Melle G.D., Temler E, Felber JP. A study of beta-cell function after glucagon stimulation in thalassaemia major treated by high transfusion programme. *Clinical Endocrinology* 1987; 27: 45-90.
11. Passariello N, Paolisso G, Sgambato S, D'Onofrio F. Role of alpha and beta cells in the impaired glucose tolerance of thalassaemic subjects. *Diabète et Métabolisme* 1987; 13: 436-440.
12. Atti G, Capra L, de Santis V, Vullo C, Bagni B. Beta-cell function assessed by plasma C-peptide evaluation in diabetic thalassaemic patients. *Halvet Paediatr Acta* 1983; 38: 123-132.
13. Merkel PA, Simonson DC, Amiel S, Plewe G, Sherwin RS, Pearson HA, Tamborlane WV. Insulin resistance and hyperinsulinemia in patients with thalassemia major treated by hypertransfusion. *New Engl J Med* 1988; 318: 809-814.
14. Pappas S, Donohue SM, Denver AE, Mohamed-Ali V, Goubet S, Yudkin JS. Glucose intolerance in thalassemia major is related to insulin resistance and hepatic dysfunction. *Metabolism: Clinical and Experimental* 1996; 45: 652-657.
15. Dmochowski K, Finegood DT, Francombe W, Tyler B, Zinman B. Factors determining glucose tolerance in patients with thalassemia major. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77: 478-483.
16. Karahanyan E, Stoyoanova A, Moumdzhiev I, Ivanov I. Secondary diabetes in children with thalassaemia major (homozygous thalassaemia). *Folia Medica* 1994; 36: 29-34.
17. Hussain M, Daudona P, Fedail SS, Ramdial L, Flynn D, Hoffbrand AV. Serum immunoreactive trypsin in  $\beta$ -Thalassaemia major. *J Clin Pathology* 1981; 34: 970-971.