

TIỂU ĐƯỜNG Ở BỆNH NHÂN THALASSEMIA THỂ NẶNG Ở BỆNH VIỆN ĐA KHOA VÙNG TÂY NGUYÊN

Trần Thị Thúy Minh¹

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Tiểu đường phụ thuộc insulin là một biến chứng thường gặp ở bệnh nhân mắc bệnh thalassemia thể nặng do quá tải sắt gây tổn thương tế bào beta tuyến tụy, kháng insulin và giảm tiết insulin.

Phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu cắt ngang phân tích tiền cứu trên 78 bệnh nhân thalassemia thể nặng tại bệnh viện đa khoa vùng Tây Nguyên.

Kết quả: Tỷ lệ tiểu đường là 47,4%, IFG (rối loạn glucose lúc đói) là 46,2%. Không có sự khác biệt về tỷ lệ tiểu đường giữa nam và nữ. Tuổi trung bình của các trẻ tiểu đường là 8,4±3,9, IFG là 8,5±3,9. Ferritin trung bình của các trường hợp tiểu đường là 1776,0±486,2 ng/ml, IFG là 1710,1±503,1 ng/mL. ALT trung bình của các trường hợp tiểu đường là 70,5±79,2 UI/L, IFG là 53,4±27,9 UI/L. Không tiểu đường là 51,0±31,7 UI/L. AST trung bình của các trường hợp tiểu đường là 69,1±74,3 UI/L, IFG là 53,9±38,9 UI/L. Không tiểu đường là 31,6±29,3 UI/L. Khác biệt có ý nghĩa giữa trung bình ALT, AST của bệnh nhân tiểu đường và không tiểu đường (P<0,05). 19,7% trẻ mắc tiểu đường và IFG mà chưa hề được thải sắt.

Kết luận: Cần có một chiến lược hợp lý để quản lý, thải sắt tích cực, tầm soát tiểu đường ở bệnh nhân thalassemia thể nặng tại bệnh viện đa khoa vùng Tây Nguyên.

Từ khóa: thalassemia, tiểu đường

SUMMARY

DIABETES IN THALASSEMIA MAJOR PATIENTS IN THE HIGHLAND GENERAL HOSPITAL

Background: Insulin-dependent diabetes mellitus is a common complication in patients with thalassemia major due to iron overload causing pancreatic beta cell damage, insulin resistance, and decreased insulin secretion.

Material and methods: A cross-sectional study with prospective analysis on 78 thalassemia major patients at the Central Highland general hospital.

Result: The prevalence of diabetes was 47.4%, impaired fasting glucose (IFG) was 46.2%. There was no difference in the prevalence of diabetes between boys and girls. The mean age of children with diabetes and IFG were 8.4±3.9 and 8.5±3.9 year-old. The mean ferritin of diabetics was 1776.0±486.2 ng/mL, IFG was 1710.1±503.1 ng/mL. The mean ALT of diabetic patients was 70.5±79.2 UI/L, IFG was 53.4±27.9 UI/L. Non-diabetic is 51.0±31.7 UI/L. The mean AST of diabetes cases was 69.1±74.3 UI/L, IFG was 53.9±38.9 UI/L. Non-diabetic is 31.6±29.3 UI/L. Significant difference between mean ALT, AST of diabetic and non-diabetic patients (P<0.05). 19.7% of children with diabetes and IFG had never received iron chelation.

Conclusions: There should be a reasonable strategy to manage, chelation, diabetes in

¹Bệnh viện Đa khoa vùng Tây Nguyên

Chịu trách nhiệm chính: Trần Thị Thúy Minh

ĐT: 0943785777

Email: drtranthuyminh@gmail.com

Ngày nhận bài: 12/3/2024

Ngày phản biện khoa học: 28/3/2024

Ngày duyệt bài: 2/5/2024

thalassemia major patients in The Highland General Hospital.

Keywords: thalassemia, diabete

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Thalassemia là bệnh lý tan máu di truyền phổ biến nhất ở người, biểu hiện bằng giảm hoặc không sản xuất chuỗi globin trong thành phần hemoglobin. Hiện nay, điều trị bệnh thalassemia đang là một bài toán phức tạp và là một thách thức cho ngành y khoa toàn cầu, đặc biệt là các thể nặng. Điều trị bệnh thalassemia hiện nay chủ yếu là truyền máu kéo dài thời gian sống, điều trị ứ sắt. Quá tải sắt ở bệnh nhân β -thalassemia thể nặng là thứ phát sau truyền máu nhiều lần và tăng hấp thu sắt. Lượng sắt dư thừa có khả năng xúc tác cho việc tạo ra các gốc tự do và làm suy giảm chức năng cũng như tính toàn vẹn của tế bào. Tổn thương do sắt gây ra trên diện rộng ở tim, gan, tủy tụy và hệ thống nội tiết. Tiểu đường phụ thuộc insulin là một biến chứng thường gặp ở bệnh nhân mắc bệnh thalassemia thể nặng do quá tải sắt gây tổn thương tế bào beta tủy tụy, kháng insulin và giảm tiết insulin. Rối loạn chức năng gan và ảnh hưởng di truyền đường như là những yếu tố ảnh hưởng thêm đến bệnh tiểu đường ở bệnh nhân thalassemia. Tỷ lệ tiểu đường dao động từ 6,4% đến 14,1% trong các nghiên cứu⁽⁸⁾.

Tại khoa Nhi tổng hợp Bệnh viện đa khoa vùng Tây Nguyên hàng năm có khoảng 1500 lượt bệnh nhân thalassemia thể nặng điều trị. Nghiên cứu này của chúng tôi nhằm bước đầu xác định tỷ lệ tiểu đường, rối loạn glucose lúc đói (impaired fasting glucose, IFG) và các yếu tố liên quan đến tiểu đường ở những bệnh nhân thalassemia thể nặng nhằm từng bước rút kinh nghiệm và làm cơ sở lập kế hoạch trong việc điều trị tiểu đường

nói riêng rối loạn nội tiết nói chung ở những bệnh nhân này.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Tiêu chuẩn chọn bệnh: bệnh nhân thalassemia nặng điều trị tại Nhi tổng hợp Bệnh viện đa khoa vùng Tây Nguyên 1/1/2023-31/1/2023.

Bệnh nhân thalassemia chẩn đoán dựa vào: Sinh học phân tử xác định tổn thương gen alpha hoặc beta thalassemia trên nhiễm sắc thể thứ 16 hoặc 11, hoặc điện di Hb: HbA₁ giảm, HbF tăng, HbA₂ tăng, có HbE hay HbH.

Bệnh nhân thalassemia thể nặng dựa vào: xuất hiện thiếu máu tán huyết sớm và nặng, vàng da, gan lách to và biến dạng xương, cần truyền máu nhiều lần, có MCV < 78 fl, MCH < 28 pg, điện di HbA < 80%, HbF 20 – 100%⁽³⁾.

Tiêu chuẩn chẩn đoán tiểu đường: Theo Hiệp hội tiểu đường Hoa kỳ (ADA) 2022

1 trong 4 tiêu chí sau:

1. Glucose huyết tương lúc đói ≥ 126 mg/dl (7,0 mmol/l).

Đói được định nghĩa là không ăn hay uống thực phẩm chứa calo ít nhất 8 giờ. HOẶC

2. Glucose huyết tương sau 2 giờ làm nghiệm pháp dung nạp glucose ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l).

Nghiệm pháp được thực hiện theo hướng dẫn của Tổ chức Y tế thế giới (WHO), sử dụng một lượng glucose tương đương với 75g glucose khan hòa tan trong nước. HOẶC

3. HbA_{1C} $\geq 6,5$ % (48 mmol/mol). Xét nghiệm phải được thực hiện ở phòng thí nghiệm được chứng nhận và chuẩn hóa theo tiêu chuẩn xét nghiệm đạt yêu cầu. HOẶC

4. Trên những bệnh nhân có các triệu

chứng kinh điển của tăng đường huyết hay đường huyết tăng rất cao, đường huyết bất kì ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l).

Tiêu chí chẩn đoán Tiền tiểu đường (Tiền ĐTD)

1. HbA1c từ 5,7 đến 6,4%
2. Rối loạn glucose lúc đói, RLGMD (impaired fasting glucose, IFG), với Đường máu đói từ 5,6 – 6,9 mmol/L (100 – 125 mg/dL) và
3. Rối loạn dung nạp glucose, RLDNG (impaired glucose tolerance, IGT), Đường máu 2 giờ trong nghiệm pháp dung nạp glucose đo trong mức từ 7,8 – 11 mmol/L (140 – 199 mg/dL).

2.2. Phương pháp nghiên cứu: Cắt ngang phân tích tiền cứu.

Bệnh nhân vào viện thỏa mãn tiêu chuẩn chọn bệnh. Sẽ được ghi nhận các chỉ số cân nặng chiều cao, BMI, kiểm tra Hb, ferritin, sắt huyết thanh, ALT, AST,

Bệnh nhân sẽ được dặn nhịn ăn từ 6 giờ tối đến 6 giờ sáng hôm sau. Lấy máu xét nghiệm glucose lúc đói vào 6 giờ sáng hôm sau.

2.3. Thu thập và xử lý số liệu: Theo phương pháp thống kê y học, sử dụng phần mềm

Epi info 3.4.3

III. KẾT QUẢ VÀ BÀN LUẬN

Nghiên cứu từ 1/1/2023-31/1/2023 có 78 trẻ thalassemia thể nặng đủ tiêu chuẩn nghiên cứu

Bảng 1. Đường huyết ở bệnh nhân thalassemia thể nặng

Đường huyết	X \pm SD	Ferritin<2000	Ferritin \geq 2000
Đường huyết bất kỳ (mmol/L)	9,7 \pm 7,8	8,3 \pm 1,4	9,0 \pm 1,6
Đường huyết lúc đói (mmol/L)	6,9 \pm 1,0	6,7 \pm 0,7	7,02 \pm 1,0

Đường huyết lúc đói trung bình là 6,9 \pm 1,0 mmol/L, nhóm ferritin >2000 ng/mL là 7,02 \pm 1,0 mmol/L.

Bảng 2. Tỷ lệ tiểu đường

Tiểu đường	Không	IFG	Tiểu đường
Nam	3	16	19
Nữ	2	20	18
Tổng	5 (6,4%)	36 (46,2%)	37(47,4%)

Tỷ lệ tiểu đường là 47,4%, IFG là 46,2%. Không có sự khác biệt về tỷ lệ tiểu đường giữa nam và nữ.

Bảng 3. Phân bố bệnh nhân tiểu đường theo tuổi, cân nặng, chiều cao, BMI

	X \pm SD	Không rối loạn đường huyết	IFG	Tiểu đường
Tuổi	8,6 \pm 3,8	10,4 \pm 0,5	8,4 \pm 3,9	8,5 \pm 3,9
Cân nặng (kg)	20,9 \pm 7,2	27,8 \pm 5,7	19,4 \pm 6,4	21,4 \pm 7,8
Chiều cao (cm)	112,9 \pm 25,5	129,4 \pm 9,3	108,1 \pm 26,5	115,5 \pm 25,1
BMI (kg/m ²)	15,2 \pm 12,5	14,6 \pm 1,9	15,7 \pm 2,5	14,7 \pm 13,8

Tuổi trung bình của trẻ là 8,6 \pm 3,8. Cân nặng trung bình là 20,9 \pm 7,2 kg. Chiều cao trung bình là: 112,9 \pm 25,5cm, BMI trung bình là 15,2 \pm 12,5

Tuổi trung bình của các trẻ tiểu đường là 8,4±3,9, IFG là 8,5±3,9. Không có sự khác biệt về trung bình tuổi, cân nặng, chiều cao, BMI ở nhóm tiểu đường và không tiểu đường.

Bảng 4. Đặc điểm liên quan đến thải sắt

Đường thải sắt	Số ca	%	Không rối loạn đường huyết	IFG	Tiểu đường
Đường uống	3	3,8	0	1	2
Đường truyền	33	42,3	1	14	18
Phối hợp	27	34,6	3	14	10
Không	15	19,2	1	7	7
Tổng	78		5	36	37

Đa số các trẻ trong nghiên cứu sử dụng thải sắt đường truyền hoặc đường phối hợp. Có 14 trường hợp (19,7%) mắc tiểu đường và IFG mà chưa hề được thải sắt

Bảng 5. Các thành phần huyết thanh

Các thành phần huyết thanh	X±SD	Không rối loạn đường huyết	IFG	Tiểu đường
Hb (g/dL)	7,3±1,2	7,0±2,0	7,4±1,1	7,2±1,2
Ferritin (ng/mL)	1735,3± 498,0	1615,6±627,1	1710,1±503,1	1776,0±486,2
Sắt huyết thanh (umol/L)	22,7±7,7	22,6±1,6	21,9±8,0	23,5±7,9
ALT (UI/L)	61,3 ±58,4	51,0±31,7	53,4±27,9	70,5±79,2
AST (UI/L)	59,7±58,5	31,6±29,3	53,9±38,9	69,1±74,3
Số lượng máu truyền trong năm (ml/năm)	3058,9 ±2014,4	3452,0 ±2285,6	2783,9 ±1721,9	3273,4 ±2252,1
Lượng máu truyền (ml/kg/năm)	268,2±513,0	296,6±344,2	286,3±651,9	246,6±368,2

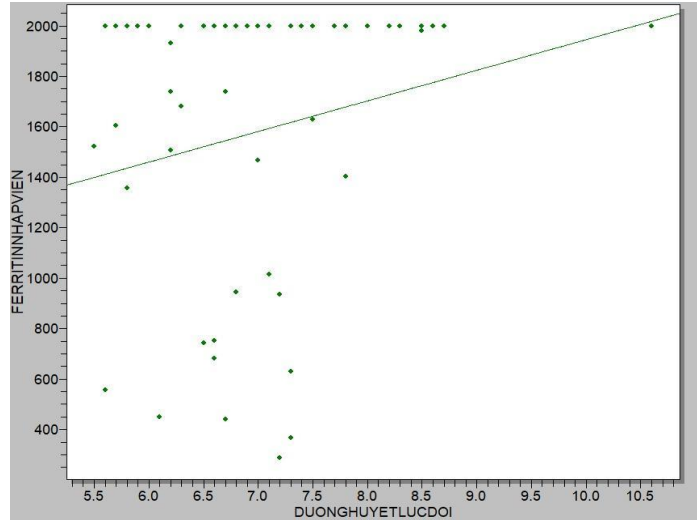
Ferritin trung bình của các trường hợp tiểu đường là 1776,0±486,2ng/ml, IFG là 1710,1±503,1ng/ml. ALT trung bình của các trường hợp tiểu đường là 70,5±79,2 UI/L, IFG là 53,4±27,9 UI/L, không rối loạn đường huyết là 51,0±31,7 UI/L. AST trung bình

của các trường hợp tiểu đường là 69,1±74,3 UI/L, IFG là 53,9±38,9 UI/L, không rối loạn đường huyết là 31,6±29,3 UI/L. Khác biệt có ý nghĩa giữa trung bình ALT, AST của bệnh nhân tiểu đường và không rối loạn đường huyết (P<0,05).

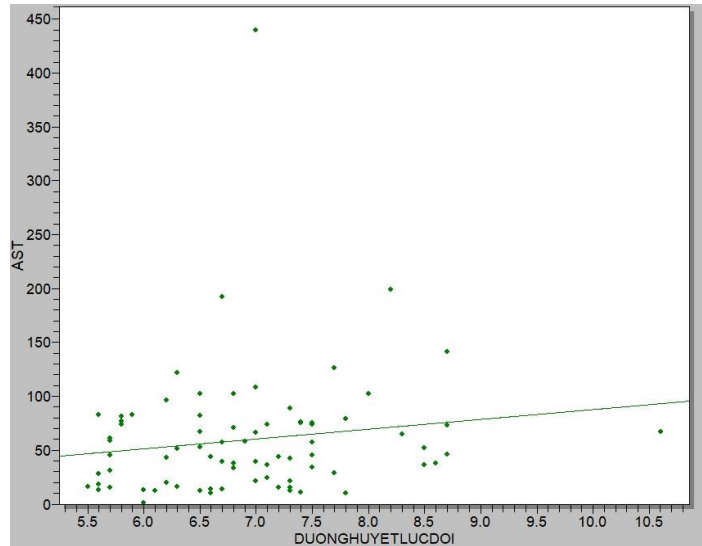
Bảng 6. Các yếu tố liên quan đến tiểu đường

	Tiểu đường	OR	Tiểu đường và IFG	OR
Tuổi >10	12 (32,4)	1,08 (0,4-2,8)	24 (32,9)	0,73 (0,12-4,7)
Ferritin >2000 (ng/ml)	28 (75,7)	0,56 (0,2-1,4)	51 (69,9)	1,55 (0,25-10,0)
ALT >50(UI/L)	20 (54,1)	1,6 (0,67-4,1)	35 (47,9)	0,72 (0,12-4,6)
Giới nữ	18 (48,6)	1,22 (0,50-3,0)	38 (52,1)	1,6 (0,35-10,3)

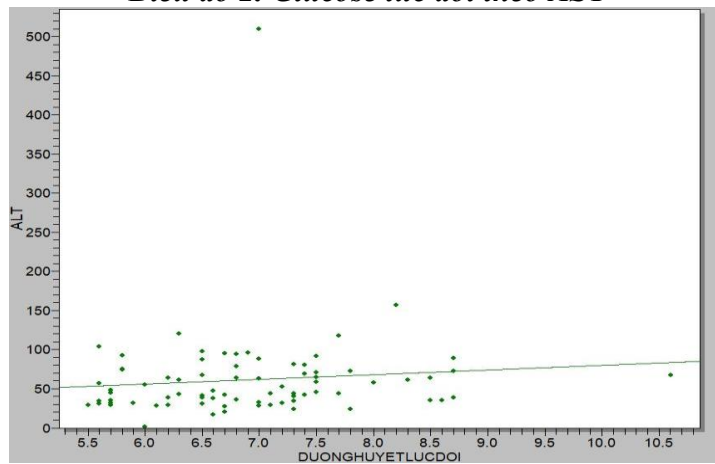
Ở nhóm tiểu đường: ở những trẻ thalassemia nặng có ALT> 50 UI/L khả năng mắc tiểu đường gấp 1,6 lần so với những trẻ có ALT≤50 UI/L.



Biểu đồ 1. Glucose lúc đói theo Ferritin



Biểu đồ 2. Glucose lúc đói theo AST



Biểu đồ 3. Glucose lúc đói theo nồng độ ALT

IV. BÀN LUẬN

Nghiên cứu của chúng tôi gồm 78 trẻ thalassemia thể nặng, độ tuổi trung bình là $8,57 \pm 3,78$. Cân nặng trung bình là $20,9 \pm 7,2$ kg. Chiều cao trung bình là: $112,9 \pm 25,5$ cm, BMI trung bình là $15,2 \pm 12,5$. Không có sự khác biệt về trung bình tuổi, cân nặng, chiều cao, BMI giữa nam và nữ. Có 15 ca chưa từng được thải sắt cho dù nồng độ ferritin trong máu rất cao. Điều này chứng tỏ vấn đề quản lý bệnh, tư vấn thải sắt ở những bệnh nhân này còn rất kém.

Nghiên cứu này đã xác định tỷ lệ tiểu đường và rối loạn glucose lúc đói ở bệnh nhân thalassemia thể nặng. Tỷ lệ tiểu đường của chúng tôi 47,4% cao hơn nhiều so với nghiên cứu Belhoul ở Dubai - nghiên cứu những trẻ có độ tuổi trung bình là 15.4 - kết quả tỷ lệ tiểu đường 10,5%⁽²⁾. Cao hơn tỷ lệ tiểu đường ở bệnh nhân thalassemia nặng ở Ferrara, Italia là 17 %⁽⁵⁾. Đảo Sip là 9,4%.

Điều này có lẽ do vấn đề thải sắt của những bệnh nhân của chúng tôi còn quá kém. Hoặc bệnh nhân của chúng tôi đã bị quá tải sắt trong một thời gian dài. Quá tải sắt là một vấn đề phổ biến ở những bệnh nhân β -thalassemia thể nặng được truyền máu mạn tính có thể ảnh hưởng đến chức năng tế bào β và kháng insulin⁽⁵⁾. Ngoài ra tổn thương tế bào tuyến tụy còn có thể do sự tổn thương mô một quá trình dài do thiếu máu, tổn thương mô do ứ sắt cho nên dù hiện tại nồng độ ferritin không quá cao. Ngoài ra một số nghiên cứu còn thấy rằng tỷ lệ tiểu đường ở bệnh nhân thalassemia còn phụ thuộc vào đột biến gen β^+ hay β^0 , cơ địa di truyền, sự ứ sắt trong các mô đặc biệt là mô tụy⁽⁴⁾. Hạn chế của nghiên cứu này là chưa nghiên cứu được

nồng độ sắt trong mô gan và tụy não và liên quan của nó đến tỷ lệ tiểu đường, tuy nhiên với kết quả như vậy cần có một cách quản lý chặt chẽ hơn triệt để hơn về thải sắt ở bệnh nhân thalassemia đặc biệt là thể nặng.

Ngoài những bệnh nhân tiểu đường xác định thì tỷ lệ bệnh nhân rối loạn đường huyết lúc đói của chúng tôi cũng rất cao (46,2%). Cao hơn nhiều so với các nghiên cứu khác 17,21%⁽⁶⁾. Theo nghiên cứu của Yuzhen Liang (Ngọc Chân Lương- Trung Quốc) 30%, 26,4% ở Iran⁽⁷⁾. Rối loạn điều hòa glucose (GD) ở bệnh nhân β -thalassemia thể nặng thường phát triển dần dần. Tiền tiểu đường bao gồm hai bất thường, suy giảm đường huyết lúc đói (IFG) và suy giảm dung nạp glucose (IGT), tình trạng sau được phát hiện bằng xét nghiệm dung nạp glucose đường uống tiêu chuẩn (OGTT). Chẩn đoán tiền tiểu đường là điều cần thiết để xác định sớm những người có nguy cơ cao từ đó có những can thiệp kịp thời^(1,8).

Theo một số nghiên cứu bệnh nhân mắc bệnh β -thalassemia nên được sàng lọc hàng năm để phát hiện các bất thường về glucose, theo khuyến cáo của một vài nghiên cứu, bắt đầu từ 10 tuổi⁽⁴⁾. Tuy nhiên nghiên cứu của chúng tôi đã thấy mẫu nghiên cứu của chúng tôi tuổi trung bình của các trẻ tiểu đường là $8,4 \pm 3,9$, IFG là $8,5 \pm 3,9$. Tuổi trung bình bắt đầu tiểu đường theo nghiên cứu của Warncke, K. là $14,6$ ⁽¹²⁾. Của Bazi A (Iran) tiểu đường là $19,7 \pm 5,9$ và IFG $19,2 \pm 5,7$ ⁽¹⁾. Có lẽ trong điều kiện hiện nay cần một khuyến cáo tầm soát đường huyết ở độ tuổi nhỏ hơn tại địa phương cho phù hợp với tình hình thực tế.

Lượng ferritin trung bình là $1735,30 \pm 498$ ng/ml, thấp hơn so với nghiên cứu của Belhoul, K. M ferritin $2597,2$ ng/ml, chỉ số này theo nghiên cứu của Yuzhen Liang ở trung Quốc là 4476 ± 158 ng/ml⁽⁷⁾. Vấn đề này là do máy đo ferritin của chúng tôi chỉ xét nghiệm ferritin ở tối đa là 2000 ng/mL (μ g/L). Điều này giải thích tại sao tỷ lệ tiểu đường của chúng tôi rất cao nhưng nồng độ ferritin trung bình ở nhóm này lại thấp hơn so với các nghiên cứu khác.

ALT trung bình của các trường hợp tiểu đường theo nghiên cứu của chúng tôi là $70,5 \pm 79,2$ UI/L, IFG là $53,4 \pm 27,9$ UI/L. Không rối loạn đường huyết là $51,0 \pm 31,7$ UI/L. AST trung bình của các trường hợp tiểu đường là $69,1 \pm 74,3$ UI/L, IFG là $53,9 \pm 38,9$ UI/L. Không rối loạn đường huyết là $31,6 \pm 29,3$ UI/L. Khác biệt có ý nghĩa giữa trung bình ALT, AST của các trường hợp tiểu đường và không rối loạn đường huyết ($P < 0,05$). Chúng tôi quan sát thấy rằng AST, ALT của các trường hợp IFG cao hơn các trường hợp không rối loạn đường huyết.

Khi nghiên cứu về các yếu tố liên quan đến tiểu đường và IFG chúng tôi quan sát thấy rằng ở lứa tuổi trên 10, Ferritin > 2000 ng/mL và ALT > 50 U/L có tỷ lệ mắc bệnh tiểu đường cao hơn nhóm Ferritin > 2000 ng/mL và ALT > 50 U/L khác biệt không có ý nghĩa có thể là do mẫu của chúng tôi chưa đủ lớn hoặc chỉ số cắt của chúng tôi chưa phù hợp để tìm ra ngưỡng có ý nghĩa trên dân số mắc bệnh chiếm tỷ lệ cao. Cần có một nghiên cứu rộng hơn, mẫu lớn hơn về vấn đề này.

V. KẾT LUẬN VÀ KIẾN NGHỊ

Tỷ lệ mắc bệnh tiểu đường và IFG ở những bệnh nhân thalassemia thể nặng điều trị tại bệnh viện đa khoa vùng Tây Nguyên là rất cao $47,4\%$ và $46,2\%$. Không có sự khác biệt về tỷ lệ tiểu đường giữa nam và nữ. Tuổi trung bình của nhóm tiểu đường là $8,5 \pm 3,9$. Ferritin trung bình của tiểu đường là $1776,0 \pm 486,2$ ng/mL, IFG là $1710,1 \pm 503,1$ ng/mL. ALT trung bình của các trường hợp tiểu đường là $70,5 \pm 79,2$ IFG là $53,4 \pm 27,9$ U/L. Không tiểu đường là $51,0 \pm 31,7$ U/L. AST trung bình của các trường hợp tiểu đường là $69,1 \pm 74,3$ U/L, IFG là $53,9 \pm 38,9$ U/L. Không tiểu đường là $31,6 \pm 29,3$ U/L. Khác biệt có ý nghĩa giữa trung bình ALT, AST của bệnh nhân tiểu đường và không tiểu đường ($P < 0,05$)

Có 14 trường hợp ($19,7\%$) mắc tiểu đường và IFG mà chưa hề được thải sắt. Ferritin > 2000 , AST > 50 , giới nữ là các yếu tố có tỷ lệ mắc tiểu đường và IFG cao. Để phòng tránh và phát hiện bệnh tiểu đường ở các trường hợp thalassemia thể nặng cần tăng cường thải sắt thường xuyên hơn, quản lý bệnh thalassemia thể nặng tích cực và hiệu quả hơn. Tầm soát tiểu đường sớm. Với đặc điểm riêng của bệnh thalassemia tại khu vực Tây Nguyên. Cần có thêm nghiên cứu về tỷ lệ tiểu đường, tuổi cần tầm soát, tình trạng ứ sắt ở tim, gan để có cơ sở lập kế hoạch cho quản lý, điều trị những bệnh nhân này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bazi A, Sharifi-Rad J, Rostami D, Sargazi-Aval O, Safa A. Diabetes Mellitus in Thalassemia Major Patients: A Report from

- the Southeast of Iran. *J Clin Diagn Res.* (2017), 11(5):BC01-BC04.
2. **Belhoul KM, et al.** Prevalence of iron overload complications among patients with β -thalassemia major treated at Dubai Thalassemia Centre. *Ann Saudi Med.* (2013), 33(1):18-21.
 3. **Farmakis D, et al.** Thalassaemia International Federation Guidelines for the Management of Transfusion-dependent Thalassemia. *Hemasphere,* (2022), 6(8):e732.
 4. **Galanello R, Origa R.** Beta-thalassemia. *Orphanet J Rare Dis,* (2010), 5:11.
 5. **Gamberini MR, Sanctis VD, Gilli G.** Hypogonadism, diabetes mellitus, hypothyroidism, hypoparathyroidism: incidence and prevalence related to iron overload and chelation therapy in patients with thalassaemia major followed from 1980 to 2007 in the Ferrara Centre. *Pediatr Endocrinol Rev,* (2008), 6 Suppl 1:158-69.
 6. **He LN, et al.** Elevated Prevalence of Abnormal Glucose Metabolism and Other Endocrine Disorders in Patients with β -Thalassemia Major: A Meta-Analysis. *Biomed Res Int,* (2019), 2019:6573497.
 7. **Liang Y, et al.** Prevalence of diabetes mellitus in Chinese children with thalassaemia major. *Trop Med Int Health,* (2017), 22(6):716-724.
 8. **Origa R.** β -Thalassemia. *Genet Med.* (2017), 19(6):609-619.
 9. **Quirolo K, Vichinsky E.** Thalassaemia Syndrome, in *Nelson Textbook of Pediatric Saunders.* (2004), p. 1630-1634.
 10. **Sanctis DV, Soliman A, Yassin M.** Iron overload and glucose metabolism in subjects with β -thalassaemia major: an overview. *Curr Diabetes Rev,* (2013), 9(4):332-41.
 11. **Toumba M, et al.** Endocrine complications in patients with Thalassaemia Major. *Pediatr Endocrinol Rev,* (2007), 5(2): 642-8.
 12. **Warncke K, et al.** Diabetes in Patients with β -thalassemia or other Hemoglobinopathies - Analysis from the DPV Database. *Klin Padiatr,* (2016), 228(6-07):307-312.