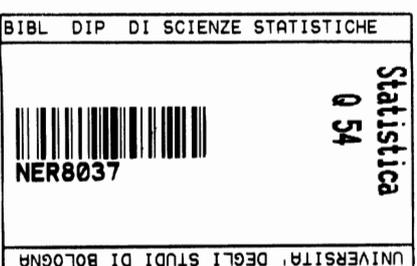


Alberto Cazzola

Una lettura dei dati clinici sulla retinopatia
diabetica nell'infanzia.

Serie Ricerche 1993, n.3



Dipartimento di Scienze Statistiche "Paolo Fortunati"
Università degli Studi di Bologna

1. *Motivazioni e premesse allo studio*

"...diabetic retinopathy is one of the major tragedies of ophthalmology in our present generation; always common and rapidly becoming still more common, affecting the young as well as the aged, predictable but not preventable and relatively untractable, chronic and progressive in its course and leading to blindness in a distressing percentage of cases, it is not surprising that it has stimulated speculation and research on a vast scale".

(Steward Duke Elder)

Con queste parole essenziali e sorprendentemente attuali, Sir Steward Duke Elder dava inizio, nel X volume (Diseases of the retina) del suo trattato di Oftalmologia, al capitolo sulla retinopatia diabetica.¹

Attualmente la sindrome diabetica, in progressivo aumento di incidenza nel XX secolo, colpisce una frazione variabile dal 2 al 7% della popolazione nei paesi industrializzati. Negli Stati Uniti ed in Europa, l'incidenza del diabete mellito nella popolazione al di sotto dei 17 anni varia da un caso su 800 a un caso su 600 soggetti normali ed è attualmente in in progressivo aumento.

La più temibile delle complicanze vascolari è la retinopatia.² Secondo molti autori essa aumenta al crescere dell'età del paziente e della durata della malattia (5% alla diagnosi precoce e 10% dopo i 50 anni di età, 17% a 5 anni e 97% dopo 15 anni di diabete) e rappresenta

1. D.S.Elder (1967), *Metabolic disease, System of Ophthalmology - Vol.X: Diseases of the retina*, pp. 409-448.

2. In letteratura, l'esistenza di specifiche alterazioni retiniche in corso di diabete è stata suggerita per la prima volta da Jager nel 1856 pochi anni dopo l'introduzione della oftalmoscopia diretta ad opera di Von Helmholtz nel 1850. Alla luce delle attuali conoscenze (Yanoff 1972, Little 1976, Palmberg 1977, Ditzel 1980, Porta 1981, Brennich 1983, Franch 1984, Klein 1984, Grey 1986), lo stato di ipossia retinica che Ditzel chiama "affinity hypoxia", ma che probabilmente è anche "ipossia ischemica" e "stagnante" pare confermarci l'evento principale nella determinazione della microangiopatia.

ta la più frequente causa di cecità nella fascia di popolazione adulta compresa fra 30 e 65 anni.⁸

Dal punto di vista clinico, uno dei più interessanti e meno sondati aspetti di ricerca è costituito dallo studio della retinopatia colta negli stadi più iniziali, quali sono quelli che si possono osservare nei bambini e nell'adolescenza affetti da diabete. Soltanto uno studio accurato della retina di questi pazienti sin dall'esordio della malattia potrebbe, teoricamente, fornire valide indicazioni sulla storia naturale delle lesioni e sulle loro modalità di progressione.

La frequenza di osservazione delle lesioni retiniche in corso di diabete infantile, appare molto variabile a seconda degli Autori. Tra gli ultimi risultati, ⁴ ⁵ viene riportata una casistica di 231 bambini ed adolescenti diabetici seguiti con follow-up fluorangiografico della durata di 5 anni. Al termine dell'osservazione il 47% dei soggetti presentava retinopatia (4,3% nella più grave forma proliferante), con un incremento nella gravità correlato positivamente con la durata del diabete.

I dati della presente ricerca sono stati raccolti dall'Istituto di Clinica Oculistica dell'Università di Bologna⁶ in collaborazione con la II^a Clinica Pediatrica e si riferiscono a 183 bambini diabetici controllati lungo un arco di tempo di 10 anni. Di questi, 88 erano di sesso femminile, e 95 di sesso maschile, con età, al momento della prima osservazione variabile da 5 a 21 anni. Ciascun paziente era affetto da diabete mellito di tipo I o insulinodipendente, con durata della malattia variabile da 0 a 16 anni. L'esordio del diabete ha coinciso con la prima osservazione clinica in 83 casi (45,4%). L'età di insorgenza della affezione variava da 1 a 19 anni.

Ogni soggetto è stato sottoposto annualmente ad osservazione me-

3. R. Klein, B. Klein, S. Mose (1984), The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. *Arch. Ophthalmol.* n. 102, pp. 520-532.

4. B. Weber et al... (1986), Risk factors for the development of retinopathy in children and adolescent with Type I (insulin-dependent) diabetes mellitus, *Diabetologia* n. 29, pp. 23-29.

5. W. Burger, et al... (1986), Prevalence and development of retinopathy in children and adolescent with Type I (insulin-dependent) diabetes mellitus. A longitudinal study, *Diabetologia* n. 29, pp. 17-22.

6. In particolare, la raccolta e l'attenta revisione clinica dei dati è stata possibile grazie alla competente collaborazione del dott. Luca Monti, relatore all'ultimo Congresso Internazionale di Oftalmologia (Singapore 1990).

dante angiografia retinica a fluorescenza con una prima osservazione in 183 soggetti (100%), una seconda per 108 (59%), una terza per 89 (48%), una quarta per 86 (47%), una quinta per 59 (32%), una sesta per 50 (27%), una settima per 37 (20%), una ottava per 31 (17%), una nona per 9 (5%) ed una decima per 4 (2%). Nel complesso, sono state eseguite 656 fluorangiografie.⁷

Ciascun fotogramma è stato refertato presso l'Istituto di Clinica Oculistica dell'Università di Bologna, in "triplo cieco" da tre diversi esaminatori dotati di ampia esperienza nello specifico settore e mantenuti all'oscuro circa la finalità della ricerca. Nel caso poi di pareri discordanti è valsa la regola della maggioranza.

I vari aspetti fluorangiografici sono stati classificati⁸ come segue:

Stadio 0 = non segni di retinopatia

Stadio 1 = microaneurismi < 5

Stadio 2 = microaneurismi > 5

Stadio 3 = emorragie, essudati duri ed IRMA

Stadio 4 = neovascolarizzazioni

Di ciascun paziente poi, sono stati considerati i seguenti parametri:

- 1) sesso;
- 2) età;
- 3) età di insorgenza del diabete;
- 4) durata del diabete;

7. L'angiografia retinica a fluorescenza, eseguita dopo aver ottenuto il parere favorevole dei genitori, viene effettuata in condizioni di midriasi massimale (2 gocce di Tropicamide all'1% 15 e 30 min. prima dell'esame), con paziente posto il più possibile a proprio agio e mediante iniezione, solitamente nella vena media del braccio, di 15 ng/Kg di fluoresceina sodica al 20% in soluzione. Le fotografie sono state scattate mediante i seguenti fluorangiografi: Zeiss 1071, Kowa RC-W, Topcon TC-1 e grazie a pellicole Ilford HP5-400 Asa. L'esecuzione dei fotogrammi e la successiva lettura stereoscopica, sono state effettuate nel rispetto di quanto suggerito da Yannuzzi e Coll., nel trattato: "Interpretation of fundus fluorescein angiography" edito da Mosby negli Stati Uniti ed anche in Italia a partire dal 1984. Nessuna reazione indesiderata di una certa gravità ha avuto luogo, eccetto transitori episodi di nausea in alcune rare occasioni dopo circa 20-30 secondi dall'iniezione.

8. Va precisato che è stata utilizzata questa stadiazione perché appare la più funzionale in relazione alla casistica ed alle finalità della presente ricerca. Il fenomeno leakage o "diffusione" descritto da alcuni Autori come segno precoce di retinopatia è stato volutamente trascurato per la estrema transitorietà correlata agli eventi metabolici. Infine, si è preferito includere nel gruppo 0 le lesioni "sospette" arrischiando un numero più elevato di "falsi negativi", anziché eccedere con possibili "falsi positivi".

5) dosaggio bi- o trimestrale dell'emoglobina glicosilata (sec. Trivelli);

6) studio della familiarità diabetica: (0 = non familiarità, 1 = familiarità diabetica senile, 2 = familiarità diabetica giovanile);

7) stadio puberale (0 = prepuberi, 1 = crisi puberale, 2 = puberi sec. Tanner);

8) tipizzazione con il metodo della linfocitossicità di Terasaki e McClelland⁹ degli antigeni del sistema HLA.

L'intero protocollo delle informazioni non è sempre completo ad ogni paziente. A seconda del parametro considerato, sono risultati persi di vista tra il 10% e il 20% dei casi durante il primo anno di osservazione e percentuali più che doppie nel corso degli ultimi anni.

2. Risultati e prima analisi

La traduzione, necessariamente convenzionale, in variabili metriche di fenomeni qualitativi, rende comparabili e graduabili caratteri diversi, ma definisce rigide entità numeriche che spesso non rendono computatamente la realtà biologica e clinica che si presenta al ricercatore. Nel creare un'arbitraria proporzionalità tra situazioni sfumate e complesse al punto da rendere impossibile un'analisi più che descrittiva, la numerizzazione rende contemporaneamente più astratto e più omogeneo il contenuto informativo presente nel campione.

Questa premessa intende precisare il significato delle analisi statistiche, e richiamare all'opportunità di un esame critico che non trascurari il continuo collegamento tra il contesto empirico e il linguaggio astratto dell'analisi formale. In questo spirito vanno intesi i dati e i grafici contenuti nelle pagine che seguono, in cui si descrivono e riassumono le caratteristiche essenziali del campione e i possibili legami tra le variabili considerate.

L'esame dei pazienti al momento del primo controllo (e quindi all'ingresso nel campione) offre una situazione che inevitabilmente trascura il divenire dei dati clinici e pone a confronto situazioni che possono essere sensibilmente diverse. Al tempo stesso, questo proce-

dimento consente una prima immediata sintesi delle concomitanze tra variabili.

E' pure da osservare che alcune grandezze (la durata del diabete, l'esordio, l'età) sono espressioni diverse di una medesima realtà temporale, ma la loro sovrapposizione non preclude una considerazione separata nel caso in cui ciascuna di esse venga distintamente associata alla retinopatia diabetica.

Tavola 1 Indicatori sintetici del campione al primo controllo.

	Età	Esordio	Familiarità	Retinopatia	Hb	Pubertà	Durata
TOTALE							
Numero dei dati disponibili	171	171	154	162	136	141	171
Massimo	21	19	2	3	20,6	2	16
Media	10,5	8,1	0,8	0,2	11,8	0,7	2,2
Minimo	5	1	0	0	6,1	0	0
Scarto quadratico	3,3	3,7	0,7	0,5	2,7	0,8	3,4
FEMMINE							
Numero dei dati disponibili	81	81	72	80	64	69	81
Massimo	21	19	2	3	20,6	2	16
Media	10,3	8,0	0,8	0,2	12,0	0,6	2,3
Minimo	5	1	0	0	6,1	0	0
Scarto quadratico	3,1	3,3	0,7	0,5	3,0	0,9	3,3
MASCCHI							
Numero dei dati disponibili	90	90	82	82	72	72	90
Massimo	19	18	2	3	16,5	2	16
Media	10,7	8,1	0,8	0,2	11,6	0,7	2,2
Minimo	5	1	0	0	6,3	0	0
Scarto quadratico	3,5	4,0	0,7	0,6	2,5	0,8	3,6

Le possibili combinazioni classificatorie illustrate nelle tavole seguenti offrono alcune prime indicazioni: risulta altamente significativo, alla stregua del test χ^2 , la relazione tra retinopatia e durata del diabete; una certa significatività presentano pure le relazioni con l'esordio della malattia e con l'età al momento della prima osservazione. Nel medesimo contesto, non risultano invece significative le relazioni con la familiarità, con la pubertà e con l'emoglobina glicosilata.

9. P.L.Terasaki, J.D.McClelland (1964), Microdroplet assay of serum cytotoxins, *Nature* n.204.

Tavola 2 Test χ^2 nei soggetti alla prima osservazione.

Durata	Retinopatia		Totale	Esercizio	Retinopatia		Totale
	0	1+			0	1+	
0-2	90	9	99	0-4	22	10	32
3-4	17	6	23	5-9	49	9	58
5+	15	11	26	10+	56	7	63
Totale	122	26	148	Totale	127	26	153

$\chi^2 = 17.05$ (p=0.0002)

$\chi^2 = 6.25$ (p=0.0440)

Familiarità	Retinopatia		1+ Totale	Età	Retinopatia		1+ Totale
	0	1+			0	1+	
No	42	9	51	5-9	49	9	58
Senile	60	9	69	10-14	68	11	79
Giovanile	14	5	19	15+	10	6	16
Totale	116	23	139	Totale	127	26	153

$\chi^2 = 1.97$ (p=0.3732)

$\chi^2 = 5.39$ (p=0.0676)

Pubertà	Retinopatia		Totale	Hb	Retinopatia		Totale
	0	1+			0	1+	
Pre	62	12	74	<10	29	3	32
Crisi	25	3	28	≥ 10	76	17	92
Puberi	23	5	28	Totale	104	20	124
Totale	116	23	139	Totale	104	20	124

$\chi^2 = 0.63$ (p=0.7261)

$\chi^2 = 0.86$ (p=0.3539)

Una più attenta analisi dei dati numerici sembra tuttavia suggerire qualche ipotesi di lavoro che il limitato sottoinsieme statistico di riferimento non può in alcun modo suffragare: ad esempio, la più elevata frequenza dei retinopatici nel sottoinsieme con familiarità per diabete giovanile rispetto agli altri sottoinsiemi con familiarità per diabete senile o senza familiarità del diabete. Per una misura sintetica della

concomitanza tra le variabili si sono calcolati due indici di cograduazione: il τ di Kendall¹⁰ e il ρ di Spearman.¹¹ I valori riassumono le indicazioni precedentemente addotte.

Tavola 3 Correlazione d'ordine tra retinopatia e caratteri sottindicati nei soggetti alla prima osservazione.

	Durata	Esercizio	Età	Familiarità	Hb	Pubertà
τ (Kendall)	0.33**	-0.17**	0.12**	0.03	0.06	0.00
ρ (Spearman)	0.37**	-0.20*	0.16	0.04	0.06	0.00

** = coefficiente significativo ad una soglia bilaterale dell'1%
* = coefficiente significativo ad una soglia bilaterale del 5%

3. Analisi "seguita" dei casi di retinopatia

Per tentare una prima analisi diacronica dei casi clinici qui esaminati, si è preferito ordinare individualmente i dati secondo la durata del diabete. Questa variabile, infatti, risulta avere la maggior influenza sul grado di retinopatia e dunque, ponendo a confronto individui con una stessa durata della malattia diabetica, è possibile cogliere eventuali concomitanze anche nella sequenza temporale delle restanti variabili.

Soltanto un primo esame di questo tipo può consentire di specificare eventuali relazioni della microangiopatia con i livelli ematici specifici di emoglobina glicosilata e con la crisi puberale. I dati numerici, tuttavia, non rilevano concordanze temporali univoche né a favore di un legame tra retinopatia e emoglobina glicosilata né a favore di una influenza della crisi puberale. Se per quest'ultima variabile in due soli casi il peggioramento della retina sembra accompagnarsi alla crisi puberale, per l'emoglobina i casi osservati di concordanza positiva sono addirittura in numero inferiore a quelli di concordanza negativa: se 43 volte su 100 all'aggravarsi della retinopatia si accompagna un aumento del tasso di HbA_{1c}, 57 volte accade il contrario.

L'ipotesi di un parallelismo statisticamente significativo tra l'evol-

10. M.G.Kendall (1955), *Rank correlation methods*, New York, Hafner Publishing Company.

11. S.Siegel (1956), *Nonparametric statistics for the behavioral sciences*, New York, McGraw-Hill Book Company.

vere della retinopatia e l'accrescersi dell'emoglobina glicosilata non trova alcuna chiara conferma nel nostro campione, che però non nasconde alcuni casi, seppur sporadici, di evidente relazione positiva tra le due variabili. Tali indizi non sono certo da trascurare in ciò che sembrano suggerire, ma non possono, di per sé stessi, costituire il con- testo statistico sperimentale necessario alla conferma di una ipotesi.

Frequenza della retinopatia diabetica

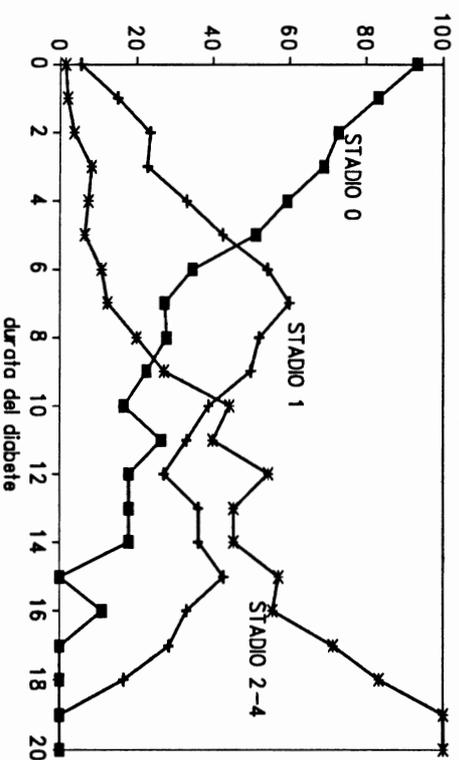


Figura 1

Nei limiti in cui la casistica lo consentiva, si è andati alla ricerca di una legge funzionale atta ad esprimere il modificarsi delle frequenze di soggetti retinopatici in ragione della durata della malattia diabetica. L'espressione analitica capace di descrivere queste frequenze è risultata una funzione di secondo grado. Si è interpolata una parabola di equazione generica $y = Ax^2 + Bx + C$, la quale assume, nelle varie fatispesie, le seguenti accezioni:

- 1) $F_{nR} = 0.247D^2 - 9.352D + 90.728$ $R^2 = 0.96$
- 2) $F_R = -0.247D^2 + 9.352D + 9.272$ $R^2 = 0.96$
- 3) $F_{R_1} = -0.438D^2 + 8.218D + 8.741$ $R^2 = 0.78$
- 4) $F_{R_2} = -0.191D^2 + 1.134D + 0.532$ $R^2 = 0.96$

Frequenza della retinopatia diabetica

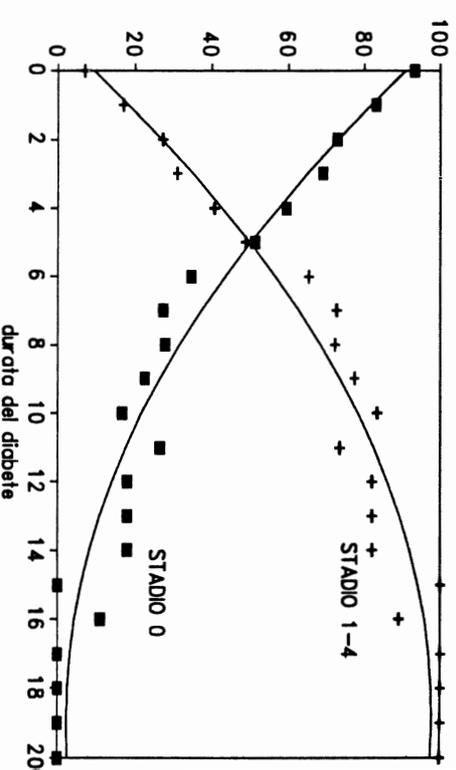


Figura 2

Frequenza della retinopatia diabetica

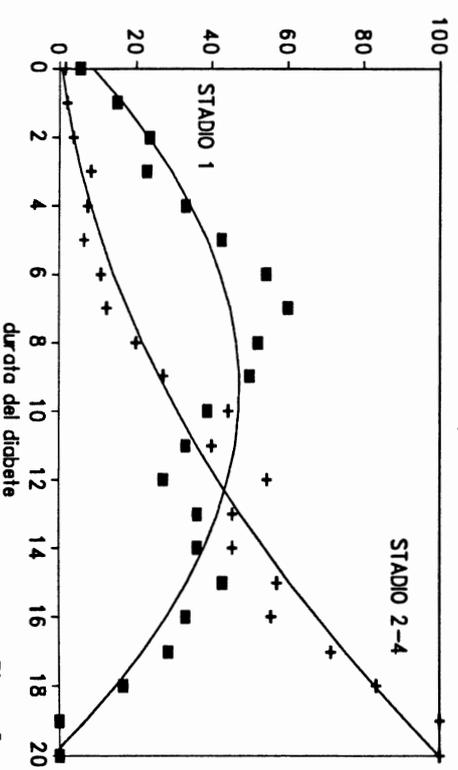


Figura 3

Nella prima equazione si esprime la frequenza dei non retinopatici al variare della durata del diabete, nella seconda quella dei retinopatici, nella terza quella dei retinopatici di grado uno e nella quarta la frequenza dei retinopatici di grado due o superiore. Ovviamente, D sta per durata del diabete e R^2 è il rapporto tra devianza spiegata dal modello teorico interpolatorio e devianza complessiva che, per ogni equazione, sottintende sempre un buon accostamento del modello di regressione parabolica ai dati empirici.

Per quanto concerne lo studio delle frequenze di comparsa della retinopatia relativamente agli antigeni di istocompatibilità del sistema HLA qui esaminati, occorre dapprima segnalare le difficoltà insorte nella analisi statistica a causa di una eccessiva frammentazione del collettivo. Ciò premesso, possiamo osservare nella tavola 4 la frequenza dei non retinopatici per l'intero campione e confrontarla con la stessa frequenza calcolata in altri sottocampioni in cui è presente l'antigene indicato.

La distribuzione delle frequenze nei collettivi con antigene Y e B18 sembrerebbe suggerire una maggiore resistenza all'insorgere della retinopatia. Al contrario, ferme restando le difficoltà di analisi espresse in precedenza, la distribuzione della frequenza dei non retinopatici con antigene X, B12, B8 e B7, indicherebbe una minore resistenza all'insorgere della microangiopatia.

Tavola 4 Frequenze dei non affetti da retinopatia secondo la durata del diabete e la presenza di un dato antigene.

Durata	Y	B18	Complessiva	X	B12	B8	B7
0	100	100	93	90	92	100	100
1	86	70	83	71	83	75	50
2	93	85	73	63	57	25	50
3	77	82	69	62	64	25	60
4	71	71	59	67	50	33	-
5	54	50	51	38	50	-	-
6	38	36	35	29	30	-	-
7	36	33	28	50	13	-	-
8	33	33	28	60	-	-	-
9	29	25	23	20	-	-	-
10	25	-	17	25	-	-	-

(*) nota: il numero dei soggetti positivi ad un dato antigene è estremamente variabile; inoltre, per alcuni incroci tra durata e HLA il numero di unità statistiche risulta assai ridotto.

4. Conclusioni

La breve e forse sin troppo sintetica descrizione dei risultati non deve in alcun modo distogliere l'attenzione da alcuni punti salienti.

In primo luogo, non è possibile prescindere da una attenta riflessione sulle particolari caratteristiche del campione: piccolo, eterogeneo nella completezza dei dati e asincrono. Ciò ha comportato, come si è detto in precedenza, complessi problemi nella elaborazione dei dati, nella sistematica ricerca delle correlazioni e nelle analisi, sempre difficili, delle interferenze significative tra le variabili. Detto questo, si deve sottolineare ancora con estrema chiarezza che i risultati ottenuti sono da considerarsi con riferimento alle difficili condizioni nelle quali si è esaminato il dato empirico: nulla può escludere che, diversamente raccolto ed elaborato, avrebbe potuto rivelare realtà anche dissimili dalle nostre.

Un altro punto fondamentale, che merita una seria riflessione per quanto è emerso, riguarda la positiva, specifica e altamente significativa relazione statistica esistente tra l'evolvere della malattia diabetica e il progredire delle alterazioni retiniche. Questo dato, introdotto 50 anni or sono da Waite,¹² è ben conosciuto ed è stato ripreso da numerosi Autori. Ciò che tuttavia sembra evidente è la apparente unicità di interferenza patogenetica tra durata del diabete e comparsa della microangiopatia. In altri termini, ciò che risulterebbe senza dubbi di sorta dall'analisi compiuta è la caratteristica di "progressione lesionale" della retinopatia nel contesto di una situazione dismetabolica in evoluzione e di una condizione di spiccata multifattorialità eziopatogenetica.

Così il non avere riscontrato alcuna correlazione statistica tra grado di retinopatia e livelli ematici di emoglobina glicosilata parrebbe ridurre il ruolo del compenso metabolico inteso come antecedente causale nella insorgenza delle complicazioni microvascolari. D'altronde, come già si è accennato, le opinioni a proposito sono contrastanti anche in relazione alle complesse problematiche terapeutiche.

12. Waite And Beetham (1935), *New England J. Med.* n. 212, pp. 367-429.

5. Appendice

Sulla rilevanza invece dei "fattori genetici" nella incidenza della retinopatia, alcuni indizi raccolti nel corso dello studio parrebbero esortare ad una attenta riflessione e ad una più ampia ed accurata ricerca. In questo senso, la presenza di alcuni antigeni di istocompatibilità e di familiarità del diabete di tipo I, come d'altronde anche altri autori hanno sottolineato,^{13 14 15} pare confermi una "predisposizione genotipica" di alcuni soggetti nei confronti delle complicanze vascolari.

In definitiva, le parole di Sir Duke Elder, citate in premessa, potrebbero essere trascritte per intero quale conclusione. I dati raccolti hanno infatti oggettivamente ribadito l'ineluttabile destino oculare del soggetto affetto da diabete mellito. L'insieme dei probabili fattori eziopatogenetici, rafforzati o contrastati dal genoma individuale, verrebbero dunque a miscelarsi gli uni agli altri, sovrapponendo effetti e circostanze, sino a determinare le ben note e drammatiche situazioni cliniche nel corso di una sindrome in progressiva evoluzione.

13. D.P. Singal, et al... (1972), HLA antigens in patients with diabetes mellitus, *Diabetes* n. 22, pp. 429-432.
14. J.Nerup, et al... (1974), HLA antigens in diabetes mellitus, *Lancet* n.2, pp. 864-866.
15. A.G. Cudworth, et al... (1975), Evidence for HLA linked flues in juvenile diabetes mellitus, *Br.Med.J.* n.3, pp.133-135.

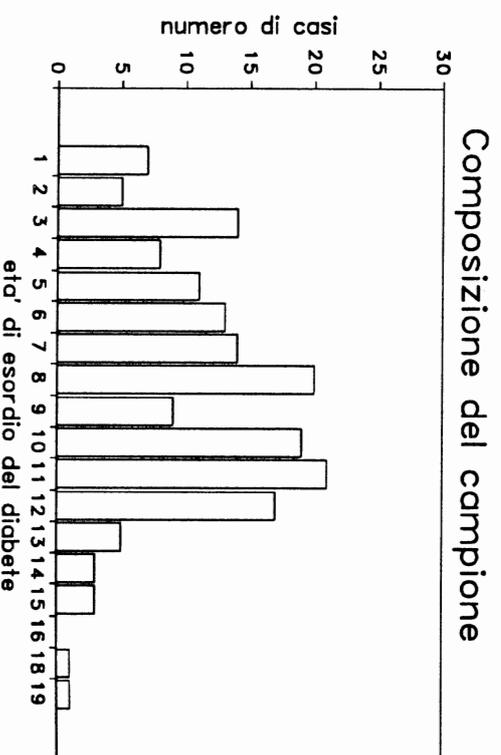
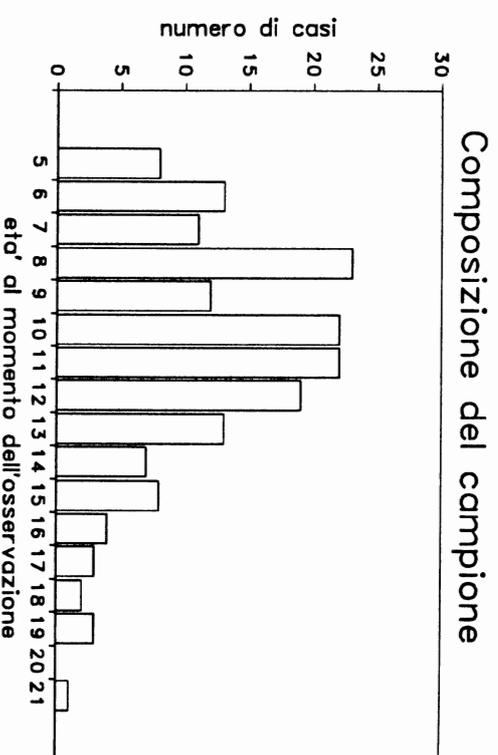


Figure 4-5.

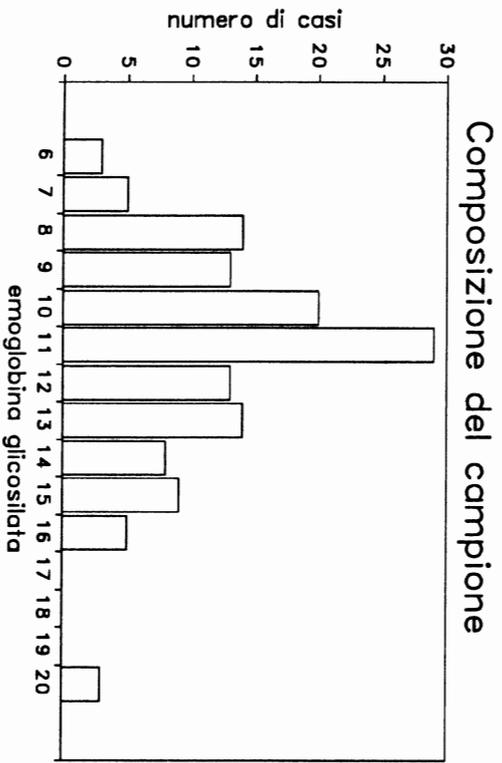
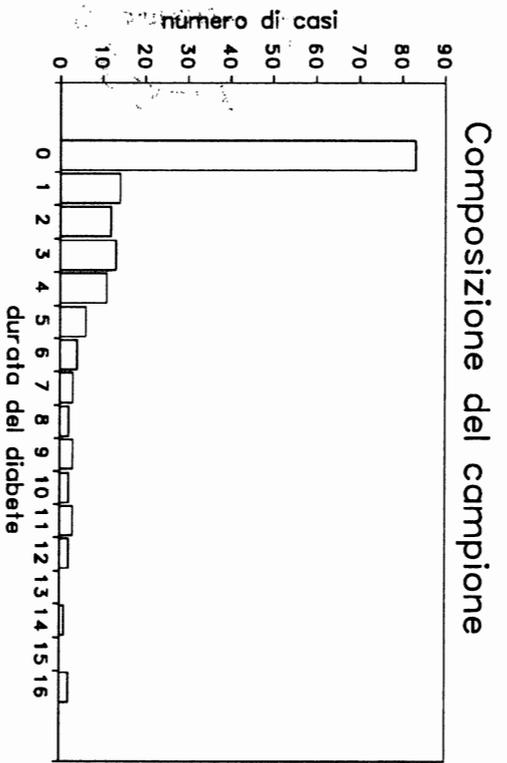
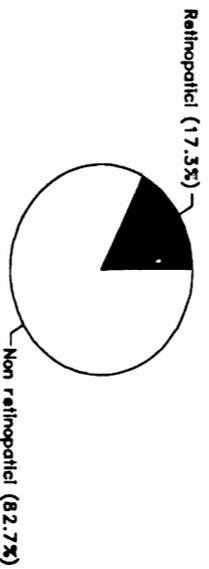


Figure 6-7.

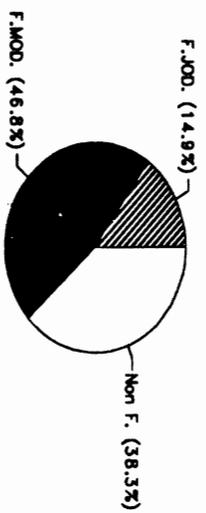
Composizione del campione

Diffusione della retinopatia



Composizione del campione

Familiari del diabete



Composizione del campione

Stadio puberale

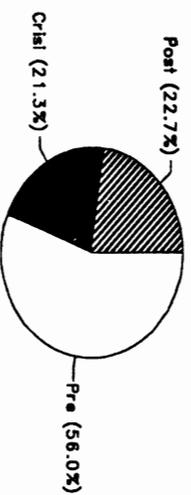


Figure 8-11.



Tavola 5 Composizione del campione al momento del primo controllo.

Durata Classe N.	%	Età Classe N.	%	Esordio Classe N.	%	Emoglobina glicosilata Classe N.	%				
0	83	61,6	6	8	4,7	1	7	4,1	0 - 7	3	2,2
1	14	8,7	6	13	7,6	2	5	2,9	7,1 - 8	5	3,7
2	12	7,5	7	11	6,4	3	14	8,2	8,1 - 9	14	10,3
3	13	8,1	8	23	13,5	4	8	4,7	9,1 - 10	13	9,6
4	11	6,8	9	12	7,0	5	11	6,4	10,1 - 11	20	14,7
5	6	3,7	10	22	12,9	6	13	7,6	11,1 - 12	29	21,3
6	4	2,6	11	22	12,9	7	14	8,2	12,1 - 13	13	9,6
7	3	1,9	12	19	11,1	8	20	11,7	13,1 - 14	14	10,3
8	2	1,2	13	13	7,6	9	9	5,3	14,1 - 15	8	5,9
9	3	1,9	14	7	4,1	10	19	11,1	15,1 - 16	9	6,6
10	2	1,2	16	8	4,7	11	21	12,3	16,1 - 17	5	3,7
11	3	1,9	16	4	2,3	12	17	9,9	17,1 - 18	0	0,0
12	2	1,2	17	3	1,8	13	5	2,9	18,1 - 19	0	0,0
13	0	0,0	18	2	1,2	14	3	1,8	19,1 - 20	0	0,0
14	1	0,6	19	3	1,8	15	15	1,8	20,1 - 21	3	2,2
16	0	0,0	20	0	0,0	16	0	0,0			
16	0	0,0	20	0	0,0	16	0	0,0			
16	2	1,2	21	1	0,6	18	1	0,6			
16	2	1,2	21	1	0,6	19	1	0,6			
Totale	161	100	Totale	171	100	Totale	171	100	Totale	136	100

segue Tavola 5.

Stadio puberale		Familiarità del diabete		Retinopatia				
Classe	N.	%	Classe	N.	%			
0	79	56,0	0	69	38,3	0	134	82,7
1	30	21,3	1	72	46,8	1	24	14,8
2	32	22,7	2	23	14,9	2	1	0,6
Totale	141	100,0	Totale	164	100,0	Totale	162	100,0