

Le Disuguaglianze Socioeconomiche Individuali e Territoriali nel Diabete Mellito di Tipo 2 nella Città di Milano: uno Studio Multilivello

Individual and Territorial Socioeconomic Inequalities in Type 2 Diabetes Mellitus in the City of Milan: a Multilevel Study

Il dirompente aumento del numero di persone che soffrono di Diabete Mellito di Tipo 2 (T2DM) nel mondo rappresenta una minaccia per la salute e il benessere della popolazione, nonché una sfida per sistemi sanitari e governi nazionali che necessitano di contenere l'incremento della patologia anche in virtù dei crescenti costi economici legati a una sua maggior diffusione. Secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), il numero di diabetici nel mondo è aumentata da 108 milioni nel 1980 a 422 milioni nel 2014, ed è destinato a salire (WHO, 2016)¹. La crescita costante della patologia è infatti veicolata tanto fattori biologici e sanitari, quali il miglioramento della diagnosi e della sopravvivenza, l'invecchiamento della popolazione, quanto da fattori socioeconomici e di contesto, che contribuiscono a una maggiore esposizione della popolazione ai fattori di rischio tipicamente associati alla patologia, legati alla conduzione di uno stile di vita insalubre. Leggere l'incremento della prevalenza di T2DM – e delle abitudini alimentari e motorie ad esso collegate – in un'ottica esclusivamente individualista non può che condurre a una comprensione incompleta e fallace del fenomeno, mancando di collocare l'azione individuale nel contesto sociale e territoriale nel quale essa si situa. Per comprendere e intervenire sui fattori che favoriscono l'insorgenza del T2DM è necessario superare una logica comportamentalista che attribuisce gli esiti di salute delle persone alle loro azioni intenzionali, spostando l'attenzione sulla struttura socioeconomica e sulle caratteristiche del contesto all'interno dei quali comportamenti, scelte e stili di vita vengono esercitati (Goldberg, 2012). In tal senso, in una prospettiva macro, un ruolo importante nell'aumento della prevalenza del T2DM a livello mondiale lo avrebbero congiuntamente i processi di globalizzazione e urbanizzazione, favorendo sia la sedentarietà, attraverso l'ampio ricorso a spostamenti motorizzati, alla crescente quota di occupazioni nel settore dei servizi, nonché a forme di intrattenimento caratterizzate da inattività fisica (Whiting *et al.*, 2011) che il consumo di cibi e bevande altamente calorici ma a basso apporto nutrizionale. Tali cambiamenti nei modelli di alimentazione sono alla base di quella che è stata definita una «transizione nutrizionale» (Popkin, 1999) che dal secondo dopoguerra in poi ha condotto a una vera e propria «pandemia di obesità» (Swinburn *et al.*, 2011), le cui cause sono sì da rintracciarsi in comportamenti e stili di vita adottati dalle persone, ma nella misura in cui questi vengono influenzati dalla dimensione ecologica che li sottende (Egger e Swinburn, 1997). L'influenza di tali processi sulla prevalenza di T2DM è maggiormente evidente nei Paesi in via di sviluppo rispetto a quelli a più elevato reddito pro capite², probabilmente a causa di una minor resilienza di tali contesti alle dinamiche socioeconomiche globali (NCD-RisC, 2016). Le tendenze rilevate non devono tuttavia indurre a ipotizzare che fattori socioeconomici e territoriali conducano unicamente a differenze di carattere globale e su larga scala: marcate distinzioni nella prevalenza di T2DM sono presenti all'interno di ciascun contesto nazionale e addirittura urbano. A livello locale, nonostante l'eterogeneità territoriale nella distribuzione della patologia sia immediatamente osservabile a partire dai dati epidemiologici sovente disponibili, meno frequentemente si indaga sulla

¹ Il dato non fa distinzione tra i casi di Diabete Mellito di Tipo 1 (T1DM) e T2DM, tuttavia secondo diverse stime quest'ultimo costituisce circa il 90% della totalità dei casi di diabete mellito a livello mondiale, al quale sarebbe pertanto attribuibile in maniera quasi esclusiva la tendenza evidenziata.

² Dal 1980 al 2014 gli aumenti più consistenti nella percentuale di diabetici sul totale della popolazione si sono verificati nel Nord-Africa e nell'Asia occidentale e meridionale, con molti Paesi che nel lasso di tempo considerato sono passati da essere in linea con la prevalenza media mondiale a mostrare i tassi più elevati in assoluto (NCD-RisC, 2016).

sua origine. Essendo ormai appurato che nei paesi sviluppati il rischio di insorgenza di T2DM è più elevato nei soggetti più svantaggiati in termini di risorse sociali, economiche e culturali (Agardh *et al.*, 2011; Robbins *et al.*, 2005; Whiting *et al.*, 2010), è interessante rilevare se, e in che misura, la differente distribuzione nello spazio urbano di soggetti affetti da tale patologia sia meramente lo specchio della composizione socio-demografica delle diverse aree, o se invece il contesto urbano è in grado di influenzare il rischio di insorgenza di T2DM a prescindere da (o interagendo con) le caratteristiche individuali dei soggetti che lo abitano.

Muovendo da queste considerazioni, l'obiettivo di questa ricerca è quello di indagare, relativamente alla città di Milano, lo stato delle disuguaglianze socioeconomiche nell'insorgenza del T2DM a livello individuale e territoriale, vagliando la presenza di un possibile effetto di contesto (Macintyre e Ellaway, 2003).

Nel presente lavoro, dopo aver ripercorso gli approcci teorici e le evidenze empiriche più rilevanti nel rapporto tra status socioeconomico (*socioeconomic status*, SES) individuale, territoriale e rischio di T2DM, verrà esaminata la presenza di un'eterogeneità territoriale nella prevalenza di T2DM nel contesto milanese, verificando l'esistenza di un'associazione tra SES territoriale e rischio di T2DM che sia indipendente – da un punto di vista prettamente statistico – dal SES individuale.

Lo studio è stato condotto utilizzando i dati amministrativi relativi alla popolazione diabetica della città di Milano nell'anno 2018, provenienti dai flussi sanitari correnti dell'Agenzia di Tutela della Salute della Città Metropolitana di Milano (ATS Milano), collegando le informazioni individuali con i dati aggregati del 15° Censimento della Popolazione e delle Abitazioni del 2011 (Istat, 2011).

1. Quadro Teorico di Riferimento e Obiettivi della Ricerca

Il T2DM è una malattia cronica caratterizzata da elevati livelli di glucosio nel sangue dovuta a un'alterazione della quantità o del funzionamento dell'insulina, l'ormone che regola la quantità di glucosio nel flusso sanguigno. Differentemente dal Diabete Mellito di Tipo 1 (T1DM), una malattia autoimmune di origine genetica che porta alla distruzione delle cellule adibite alla produzione di insulina, il T2DM è largamente prevenibile attraverso una corretta alimentazione ed un regolare esercizio fisico. I principali fattori di rischio per la patologia sono infatti rintracciabili in un'alimentazione sbilanciata sia in quantità (Al-Goblan *et al.*, 2014) che in qualità (Ley *et al.*, 2014), nella mancanza di esercizio fisico (Bassuk e Manson, 2005), in uno stile di vita sedentario (Henson *et al.*, 2016) e nell'abitudine al fumo³ (Maddatu *et al.*, 2017). Essendo ormai assodato in letteratura che gli individui con più bassi livelli di istruzione, con occupazioni di tipo manuale e/o poco qualificate e minor reddito sono più propensi ad avere una dieta insalubre (Darmon e Drewnowski, 2008) ad essere meno attivi fisicamente (Gidlow *et al.*, 2006), a fumare (Schaap *et al.*, 2008), nonché ad avere in generale uno stile di vita meno salutare (Kino *et al.*, 2017), il T2DM si rileva una delle patologie in cui il gradiente sociale di salute (Adler *et al.*, 1994) si manifesta maggiormente (Clark e Utz 2014; Espelt *et al.*, 2008; Gnani *et al.*, 2008). Senza dimenticare di citare le conseguenze tipicamente associate alla patologia (problemi renali, perdita della vista, amputazione degli arti inferiori, aumento del rischio di malattie cardiovascolari, aumento del rischio di mortalità generale, depressione, disagio psichico, disfunzione erettile, isolamento sociale, declino delle funzioni cognitive, peggioramento della qualità della vita)⁴, è evidente come le disuguaglianze sociali associate al T2DM contribuiscano ad esacerbare i differenziali di salute tra individui di diversa estrazione sociale, ponendosi alla base di situazioni di iniquità che necessitano di essere prese

³ L'articolazione dei fattori di rischio è più complessa di quella descritta e include, in misura minore rispetto a quelli indicati anche lo stress psicologico e la lunghezza e la qualità del sonno, oltre ad altri fattori di minor rilievo.

⁴ Anche in questo caso, per ragioni di spazio è stato fornito un elenco non esaustivo delle possibili complicazioni legate al Diabete Mellito.

Commentato [11]: Se non mi è sfuggito, da nessuna parte consideri la relazione tra componente genetica e obesità/dieta, che poi è legata, indirettamente, al diabete 2. Mentre il diabete 1 ha direttamente una componente genetica, se non ho capito male.

https://academic.oup.com/ajcn/article/94/suppl_6/2006S/4598037

E poi, soprattutto:

Fawcett, K. A., & Barroso, I. (2010). The genetics of obesity: FTO leads the way. *Trends in genetics*, 26(6), 266-274.

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168952510000454>

L'ipotesi, di scuola, ma neanche tanto, è che possa esserci un fattore genetico a monte che correla sia la bassa istruzione sia la propensione a comportamenti insalubri.

Non abbiamo dati, ovviamente, per considerarlo, ma a livello ipotetico non si può del tutto escludere.

Se proprio non capita Lucchini come referee (☺) direi che possiamo tralasciare, ma se abbiamo spazio, una noticina la metterei.

In altre parole è un confondente, come altri, che manca. Andrebbe forse richiamato, anche senza troppa enfasi, in una nota direi che è sufficiente.

Ti suggerisco la seguente nota:

Va ricordato che esiste una componente genetica sugli stili alimentari e sul rischio di obesità che possono favorire indirettamente l'insorgenza del T2DM (Fawcett & Barroso 2010). Componente che potrebbe avere un ruolo endogeno nel nostro modello analitico. Tuttavia, con i dati a disposizione, non è possibile controllare per tali confondenti di natura biologica.

Valuta se mettere anche la frase sottolineata, che poi il problema metodologico è quello. Forse il resto è sufficiente.

seriamente in considerazione e affrontate.

D'altra parte, le differenze socioeconomiche nella salute non sono riconducibili meramente a fattori di carattere individuale, essendo altresì influenzate dalle caratteristiche del contesto in cui le persone vivono (Anderson *et al.*, 1997), essendo attribuibili almeno in parte alle caratteristiche materiali e psicosociali dell'ambiente urbano. La presenza di aree verdi, di spazi percorribili a piedi o in bicicletta, di spazi pubblici accessibili e di attività ricreative, di un'offerta alimentare adeguata, la disponibilità di servizi (sanitari e non) e trasporti, la percezione di sicurezza e i livelli di criminalità e di inquinamento acustico e atmosferico, sono tutte caratteristiche dell'ambiente di residenza che sono state dimostrate essere associate con il rischio di insorgenza di T2DM in diversi contesti (Amuda e Berkowitz, 2019; Den Braver *et al.*, 2018; Dendup, *et al.*, 2018; 2019; Pasala, 2010; Salois, 2012), in ragione del condizionamento che tali fattori esercitano sull'esposizione ai fattori di rischio per la patologia, quali obesità e inattività fisica (Gelormino *et al.*, 2015; Northridge *et al.*, 2003). Il fatto che nei contesti urbanizzati gli individui con una bassa dotazione di risorse sociali, economiche e culturali risiedono in aree maggiormente svantaggiate dal punto di vista delle caratteristiche citate (Massey, 1996; Oberti e Préteceille; 2016; Ross and Mirowsky, 2001), fa sì che gli individui di estrazione sociale più bassa siano spesso esposti al duplice rischio derivante sia dalla scarsità delle risorse a loro disposizione che dalle caratteristiche dell'ambiente in cui vivono (Macintyre e Ellaway, 2003). Nonostante ciò, i meccanismi in azione nel definire l'esposizione ai rischi per la salute agiscono su livelli separati – individuale e territoriale – e sarebbe improprio considerarli congiuntamente, senza operare alcuna distinzione di carattere sia teorico che metodologico (Diez-Roux, 1998; 2004).

Se dalla letteratura socio-epidemiologica di riferimento risulta chiaro il legame che tanto i fattori socioeconomici individuali che territoriali hanno nel plasmare il rischio di T2DM, raramente i due livelli di analisi sono stati presi in considerazione in maniera simultanea. In una revisione sistematica della letteratura, Agardh e colleghi (2011) hanno evidenziato come bassi livelli di istruzione, occupazione e reddito siano associati a un maggior rischio di T2DM, anche controllando per abitudini alimentari, attività fisica e abitudine al fumo. Tuttavia, gli studi considerati trascurano la spazialità del fenomeno. Di converso, altri studi passati in rassegna da Den Braver e colleghi (2018) hanno messo in risalto il legame tra morfologia urbana e rischio di T2DM, proponendo però analisi che spesso non includono alcuna componente del SES individuale come elemento di controllo. In presenza di un'associazione tra le caratteristiche del contesto di residenza e un esito di tipo individuale, è necessario appurare che questa non sia il risultato della composizione socioeconomica delle diverse aree, bensì che esista un effetto del contesto di residenza sull'esito indagato in aggiunta alle caratteristiche individuali delle persone residenti in ciascuna area. Nella letteratura a riguardo è presente una distinzione tra effetti di composizione ed effetti di contesto (Duncan *et al.*, 1998; Macintyre e Ellaway, 2003), laddove i primi identificano le variazioni territoriali negli esiti di salute come conseguenza del raggruppamento dei soggetti più a rischio nelle stesse aree, mentre con i secondi – più noti come *neighbourhood effects* (Galster, 2012) – fanno riferimento alla reale capacità del contesto di vita di influire in maniera significativa sugli esiti di salute. La distinzione non è puramente formale, in quanto è solo nel secondo caso che il contesto territoriale non si limita ad essere il riflesso degli individui che lo compongono, assumendo una valenza propria in funzione delle specificità che lo caratterizzano e che concorrono a determinare importanti aspetti della vita dei suoi abitanti, tra cui la il benessere e la salute.

Alla luce di quanto delineato, una volta constatata l'esistenza di un'eterogeneità territoriale del T2DM nella città di Milano, l'obiettivo principale di questo studio è quello di vagliare la presenza di un effetto di contesto sulla patologia, ovvero di verificare se le variazioni ecologiche nei tassi di T2DM

sono significativamente associate al SES territoriale, tenendo sotto controllo l'effetto del SES individuale. Attraverso l'utilizzo di tecniche di regressione multilivello (Goldstein, 2011), sarà possibile stimare l'effetto di ciascun fattore considerato al livello di pertinenza, evitando di incorrere in *bias* ecologici (Robinson, 1950; Selvin, 1958) e producendo stime attendibili circa l'effettiva capacità del contesto di residenza di influenzare ipoteticamente il rischio di insorgenza di T2DM.

Benché diversi studi in Italia abbiano adottato un impianto metodologico simile per valutare la presenza di effetti di contesto su esiti di salute di diverso tipo a livello urbano (Bilger e Carrieri, 2013; Carrieri e Bilger, 2011; Costa *et al.*, 2003; 2017; [Lucchini *et al.*, 2009](#)^{AUTHORS 2009}; Marinacci *et al.*, 2004; Petrelli *et al.*, 2006; [Sarti *et al.*, 2018](#)^{AUTHORS 2018}), nessuno si è concentrato sul caso specifico della città di Milano, né tantomeno su esiti di T2DM. Il presente lavoro si propone dunque di giungere a un'inedita e specifica conoscenza in relazione sia all'esito che al contesto studiato, contribuendo inoltre ad alimentare il dibattito più generale sulla presenza di effetti di contesto sulla salute.

2. Disegno della Ricerca

Per rispondere agli interrogativi di ricerca, è stato condotto uno studio caso-controllo⁵ non appaiato basato sulla popolazione milanese, collegando i dati individuali provenienti dai flussi sanitari correnti dell'ATS Milano con i dati territoriali provenienti dal più recente censimento della popolazione. Considerata la struttura gerarchica dei dati – con gli individui stratificati nei diversi contesti territoriali – e la volontà di stimare l'associazione tra SES territoriale e T2DM al netto del SES individuale, si è optato per l'utilizzo di tecniche di regressione multilivello, le quali consentono di stimare la proporzione di varianza dovuta a ciascun livello di analisi.

In Lombardia la gestione del Sistema Sanitario Nazionale (SSN) dal 1997 è supportata da un sistema automatizzato di flussi informativi che archiviano una varietà di informazioni relative agli assistiti. Ciascuna prestazione erogata dal SSN è tracciata attraverso il codice fiscale dell'assistito, il quale consente, attraverso la creazione di *query*, di integrare flussi distinti tra loro e con i dati demografici presenti nella Nuova Anagrafe Regionale (NAR), costruendo specifiche basi dati circoscrivendo le popolazioni e gli esiti di interesse.

La popolazione residente a Milano afflitta da T2DM al 31 dicembre 2018 è stata estratta dai flussi applicando un algoritmo formulato seguendo i criteri stabiliti dalla Regione nel 2017 con la delibera n° X/6164 (Regione Lombardia, 2017), contenente le linee guida per l'identificazione dei pazienti cronici a partire dai flussi sanitari correnti. Considerata la criticità dell'algoritmo nel distinguere tra i casi di T2DM e T1DM nei più giovani, si è scelto di includere nello studio i soggetti di età compresa tra i 30 e gli 83 anni per limitare la possibilità di includere soggetti in realtà affetti da T1DM⁶. La soglia superiore è stabilita nella volontà di escludere i soggetti di età superiore all'aspettativa di vita media, alla luce del decrescente contributo del SES nell'influenzare le condizioni di salute in età avanzata, ove meccanismi selettivi e fattori biologici risulterebbero di maggior importanza (Beckett, 2000; Herd, 2006; McMunn *et al.*, 2008; Mishra *et al.*, 2004). La restante popolazione della stessa fascia d'età e non afflitta da T2DM è stata estratta dalla NAR e utilizzata come popolazione di controllo.

⁵ Il disegno scelto è uno studio osservazionale in cui i soggetti che mostrano l'esito di interesse (casi) vengono comparati con i soggetti che non lo mostrano (controlli), consentendo di determinare in maniera retrospettiva se esiste un'associazione tra l'esposizione a un potenziale fattore di rischio e l'esito studiato.

⁶ Una delle differenze principali tra le due patologie è l'età media di insorgenza. Avendo origine genetica, il T1DM insorge tipicamente in età giovanile, mentre essendo il T2DM determinato dall'alterazione fisiologica dell'organismo dovuta allo stile di vita, l'insorgenza avviene tipicamente in età adulta.

Commentato [12]: Non essendo uno studio diacronico e con logica causale, forse influenzare è un po' forte, ma dipende dai referee che troviamo. Forse con "ipoteticamente" si stempera un po' l'affermazione, vedi tu.

Il SES individuale è stato misurato attraverso il livello di istruzione, estratto laddove presente dai flussi sanitari correnti attraverso un algoritmo sviluppato internamente in ATS Milano, e riportato in quattro categorie: 1) nessun titolo o istruzione primaria; 2) istruzione secondaria inferiore; 3) istruzione secondaria superiore; 4) istruzione terziaria. Tra gli indicatori tradizionalmente utilizzati, il livello di istruzione è ritenuto essere quello in grado di rappresentare meglio il concetto di SES individuale e maggiormente associato agli esiti di salute (Liberatos *et al.*, 1988), essendo stabile nel tempo, una volta terminati gli studi, generalmente prima dei 30 anni, e antecedente in ordine temporale alla classe occupazionale e al reddito (Egerter *et al.*, 2011).

Il SES territoriale è stato misurato attraverso la creazione di un indice di deprivazione territoriale a partire dai dati del censimento, calcolato come la somma degli *z-score*⁷ di tre indicatori: la percentuale dei residenti maggiori di 15 anni con al più la licenza elementare, la percentuale di disoccupati e inoccupati e la percentuale di stranieri in ciascuna sezione di censimento. L'indice continuo così ottenuto è stato diviso in quintili, ottenendo una variabile categoriale-ordinale in cinque modalità, ciascuna rappresentante il 20% delle sezioni di censimento che ricade rispettivamente in aree a deprivazione molto bassa, bassa, media, alta e molto alta. L'utilizzo di indici di origine censuaria in funzione di rappresentazione della deprivazione o del SES territoriale è di lunga tradizione nella letteratura italiana e internazionale (per una rassegna a riguardo si veda Caranci *et al.*, 2010). L'aggregazione territoriale di misure di deprivazione individuale sarebbe infatti in grado riassumere il potenziale di rischio per la salute di un'area derivante dalla concentrazione ecologica di povertà, disoccupazione, disinvestimento economico e disorganizzazione sociale (Anderson *et al.*, 1997). La concentrazione di individui svantaggiati nelle stesse aree non si verifica per caso, ma come conseguenza della mancanza di attrattività del mercato immobiliare locale dovuta alla qualità dell'offerta di servizi e infrastrutture. In ragione di ciò, l'aggregazione spaziale di misure di SES individuale consentirebbe di approssimare in maniera affidabile il SES territoriale (Massey, 1996). Come unità territoriale, si è optato per la definizione più dettagliata tra quelle a disposizione – la sezione di censimento – in virtù dell'associazione inversa tra la dimensione dell'area e la possibilità di rintracciare e spiegare la variabilità presente negli esiti di salute (Boyle e Willms, 1999). La scelta è pertanto in linea con la letteratura che suggerisce l'utilizzo di aree di dimensioni ridotte, data la loro capacità di fornire misure più valide e stabili di SES territoriale e di rappresentare il concetto di quartiere in una concezione significativa da un punto di vista sociologico (Boyle e Willms, 1999; Huie, 2011; Macintyre *et al.*, 1993).

Le variabili età (continua), sesso e cittadinanza (italiana o straniera) sono state estratte dalla NAR.

A partire dalla popolazione totale di 1.364.377 individui, di cui 67.457 (4,94%) casi di T2DM, sono stati esclusi i soggetti di età inferiore ai 30 anni (352.880) o superiore agli 83 anni (73.724) e/o identificati come casi di T1DM (2.031) e/o aventi dati mancanti in relazione al livello di istruzione (953.829), giungendo a una popolazione finale di 260.088 soggetti, di cui 24.872 (9,6%) casi di T2DM e 235.216 (90,4%) controlli. La popolazione è distribuita in 5.674 sezioni di censimento, con una dimensione media di 0,03 km² (min: <0,01 km²; max: 1,75 km²) e una popolazione media di 45,8 abitanti per area (min: 1; max: 387). In virtù della quantità di dati mancanti in relazione al livello di istruzione, avendo escluso il test di Little (P-value=0.000) che si possa trattare di dati *Missing*

⁷ Gli *z-score* sono valori standardizzati ottenuti sottraendo la media dal valore di riferimento, dividendo il tutto per la deviazione standard della distribuzione. Tale procedura genera distribuzioni con una media pari a 0 e una deviazione standard pari a 1, permettendo di confrontare valori in unità di misura, scale o popolazioni differenti.

Completely at Random (Little, 1988), si è scelto di confrontare la distribuzione della variabile nella popolazione selezionata con quella sul totale della popolazione milanese rilevata tramite la rilevazione campionaria sulle forze di lavoro effettuata dall'Istat (Istat, 2018), al fine di verificare la possibilità di condurre l'analisi sulla popolazione selezionata senza incorrere in rischi considerevoli di errore. Nonostante la mole di dati mancanti, la distribuzione del livello di istruzione nella popolazione oggetto di analisi è prossima a quella campionaria confrontata, con una leggera sottorappresentazione dei meno istruiti e una leggera sovrarappresentazione dei più istruiti (Tabella A.1 in Appendice⁸), suggerendo la possibilità di condurre una *complete case analysis (listwise deletion)*.

Commentato [13]: OTTIMO

In presenza di dati con una struttura gerarchica e di una variabile dipendente dicotomica (avere o non avere il T2DM), si è fatto ricorso a modelli di regressione logistica multilivello. Un resoconto dettagliato sull'utilizzo delle tecniche multilivello per gli esiti di salute è presente altrove (Duncan *et al.*, 1998; Leyland e Goldstein, 2001; Subramanian *et al.*, 2003). In questa sede è stata adottata una strategia *bottom-up*, in cui diversi modelli vengono sviluppati in modo incrementale, seguendo una procedura consolidata in letteratura (Hox *et al.*, 2001; Merlo *et al.*, 2006). Un primo modello detto «vuoto», in quanto non contenente alcun predittore, ma solo la variabile dipendente, ha consentito di vagliare la presenza di un'eterogeneità territoriale nel T2DM (Modello 1). La sua utilità consiste nel rendere possibile la quantificazione della proporzione di variabilità nell'esito a ciascun livello di analisi. A tale modello elementare è stata aggiunta la variabile di livello individuale (livello di istruzione), per valutare in che misura l'eterogeneità territoriale riscontrata è dovuta alla composizione socioeconomica delle aree (Modello 2). Infine, è stato aggiunto il predittore di secondo livello (indice di deprivazione) per valutare la presenza di un'associazione tra SES territoriale e T2DM indipendente dal SES individuale, vagliando l'esistenza di un effetto di contesto sul T2DM nella popolazione studiata (Modello 3). I Modelli 2 e 3 sono stati controllati per età, sesso e cittadinanza come fattori di confondimento. Sono stati inoltre sviluppati diversi modelli come varianti di quelli principali allo scopo di testare la robustezza dei risultati. Per affrontare il *Modifiable Area Unit Problem* (Waller e Gotway, 2004), i modelli sono stati sviluppati con unità territoriali differenti (Aree Funzionali e Nuclei di Identità Locale⁹). Il Modello 3 è stato testato segmentato per sesso, con l'indice di deprivazione in misura continua e con l'indice di deprivazione disaggregato nelle sue tre componenti. Per testare l'impatto dei dati mancanti nel livello di istruzione, i modelli principali sono stati stimati anche sul dataset completo, senza includere il livello di istruzione tra i predittori. Tutti i modelli elencati sono di tipo *random intercept* ed è stata testata la multicollinearità dei predittori. I modelli sono stati stimati con metodo *Maximum Likelihood Estimation* con il software STATA 15.

3. Risultati

La distribuzione per sezione di censimento della prevalenza del T2DM sul totale della popolazione milanese nel 2018 è rappresentata in Figura 1, dalla quale emerge una marcata distinzione tra il centro e le aree periferiche tendenzialmente sovrapponibile a quella derivante dall'indice di deprivazione (Figura 2) Le statistiche descrittive sono riportate in Tabella 1; in Tabella 2 sono riportati i risultati dell'analisi principale. Nel Modello 1, la significatività del test *Likelihood Ratio* (LR) conferma che

⁸ L'Appendice è disponibile su richiesta.

⁹ Entrambi sono costituite dall'aggregazione di più sezioni di censimento contigue. Le 180 aree funzionali sono state elaborate per fini operativi e amministrativi e non si rifanno ad alcun criterio di omogeneità interna. Diversamente gli 88 Nuclei di Identità Locale (NIL) "rappresentano aree definibili come quartieri di Milano, in cui è possibile riconoscere quartieri storici e di progetto, con caratteristiche differenti gli uni dagli altri.

il modello a due livelli è preferibile rispetto a un modello analogo a un solo livello¹⁰, mentre il valore di 1.46 del *Median Odds Ratio*¹¹ (MOR) denota la presenza di una variabilità tra le sezioni di censimento nel T2DM, confermando l'esistenza di un'eterogeneità territoriale nella patologia. Nel Modello 2, inserendo l'indicatore di SES individuale emerge la presenza di un gradiente sociale nel T2DM: pur controllando per età, sesso e cittadinanza avere un'istruzione secondaria superiore anziché terziaria si associa a una più alta probabilità di avere il T2DM piuttosto che non averlo (OR=1,51), e gli odds ratio sono ancora più alti per coloro con istruzione secondaria inferiore (OR=1,96) e primaria (OR=2,16). I valori diagnostici del Criterio di Informazione Bayesiano¹² (BIC) confermano che il secondo modello proposto è preferibile rispetto al precedente, ovvero che le variabili introdotte spiegano parte dell'eterogeneità territoriale riscontrata nel T2DM. Infine, nel Modello 3, l'introduzione dell'indicatore di SES territoriale evidenzia la presenza di un gradiente territoriale nella patologia: anche tenendo sotto controllo l'effetto dei predittori individuali inseriti precedentemente – tra cui il livello di istruzione – vivere in un'area a deprivazione bassa anziché molto bassa si associa a una più alta probabilità di avere il T2DM piuttosto che non averlo (OR=1,07) con gli odds ratio che aumentano gradualmente passano ad aree a deprivazione media (OR=1,18), alta (OR=1,46) e molto alta (OR=1,85). Il valore del BIC conferma che il modello finale è preferibile rispetto al precedente, mentre il MOR decrescente passando dal Modello 1 al Modello 3 indica una buona capacità dei predittori inseriti progressivamente di spiegare l'eterogeneità territoriale rilevata nell'esito. I risultati sono stabili nei modelli di robustezza, con eterogeneità territoriale e odds ratio di secondo livello leggermente meno intensi nei modelli con Aree Funzionali e NIL come unità territoriali (Tabella A.2), disuguaglianze sociali e territoriali più marcate nelle donne rispetto che negli uomini (Tabella A.3), odds ratio statisticamente significativo con l'indice di deprivazione continuo (OR=1,12) (Tabella A.4) e la percentuale di soggetti con istruzione bassa come dimensione più rilevante (OR=1,21) dell'indice di deprivazione in componenti separate (OR disoccupazione=1,10; OR stranieri=1,06) (Tabella A.5). Infine, l'analisi svolta includendo tutti i casi (N=936.304) ma escludendo l'indicatore di SES individuale ha condotto a risultati in linea a quelli dei modelli principali, con odds ratio più elevati in relazioni all'indice di deprivazione (OR=1,09; 1,27; 1,61; 2,12) come conseguenza del mancato controllo dell'effetto del livello di istruzione (Tabella A.6).

4. Osservazioni Conclusive

I risultati delle analisi hanno mostrato la presenza di una significativa eterogeneità territoriale nel T2DM nel Comune di Milano, la quale è almeno in parte attribuibile al SES del contesto di residenza, alla luce dell'associazione statisticamente significativa riscontrata tra l'indice di deprivazione e il T2DM, tenendo sotto controllo l'effetto del livello di istruzione, oltre che di età, sesso e cittadinanza. Il rischio di T2DM risulta dunque più alto non solo per i meno istruiti, ma anche per coloro che risiedono in contesti più svantaggiati, con particolari criticità per i soggetti che presentano entrambe

¹⁰ Il test LR è utilizzato per testare i modelli stratificati, comparando la verosimiglianza dei valori stimati con quelli di un ipotetico modello a un solo livello. Il rifiuto dell'ipotesi nulla conferma l'esistenza di differenze tra i gruppi nell'esito indagato, suggerendo la preferibilità del modello multilivello rispetto a quello a un solo livello.

¹¹ IL MOR è definito come il valore mediano del rapporto di probabilità tra l'area a maggior rischio e quella a minor rischio estraendo casualmente due aree, e può essere concepito come l'aumento di rischio che (in mediana) un individuo avrebbe muovendosi da un'area a un'altra con maggiore rischio, quantificando in termini di odds ratio la varianza tra i gruppi (Larsen e Merlo, 2005; Merlo *et al.*, 2006). Un MOR uguale a 1 implica la mancanza di differenze tra gruppi nell'esito indagato, mentre un MOR significativamente maggiore di 1 implica la rilevanza della stratificazione in gruppi nel definire l'esito indagato.

¹² Il BIC è un test bayesiano utile per selezionare tra diversi modelli quello con la miglior bontà di adattamento, consentendo di confrontare modelli con un numero diverso di parametri ed evitare il problema dell'*overfitting*. Il modello con il valore più basso è preferibile.

le condizioni. Per quanto concerne le disuguaglianze sociali, i risultati sono in linea con la letteratura: nei paesi ad alto reddito è presente un'associazione negativa tra SES individuale e rischio di T2DM. Tra gli studi inclusi nella rassegna di Agardh e colleghi (2011), il livello di istruzione risulta la misura di SES più utilizzata e maggiormente associata alla patologia e le disuguaglianze risultano più marcate nelle donne rispetto che negli uomini, in linea con quanto riscontrato a livello europeo (Espelt *et al.*, 2008). Tra le spiegazioni possibili, le donne di bassa estrazione sociale sarebbero maggiormente sovrappeso/obese, fisicamente inattive e soggette a stress psicosociale rispetto agli uomini di estrazione analoga (Loucks *et al.*, 2007; Robbins *et al.*, 2005; Smith *et al.*, 2011; Tang *et al.*, 2003). Essendo lo studio di tipo trasversale, è necessario considerare la possibilità di causazione inversa. Tuttavia, il livello di istruzione si acquisisce tipicamente prima dell'insorgenza del T2DM ed è stabile nel tempo, non essendo suscettibile di cambiamento in seguito alle condizioni di salute. Studi svolti in contesti diversi sono inoltre giunti a risultati simili adottando disegni di tipo longitudinale (Everson *et al.*, 2002; Stringhini *et al.*, 2013; 2016), rilevando che almeno una parte della forte associazione tra SES individuale e T2DM è attribuibile a un effetto causale del primo sul secondo. Riguardo i meccanismi in azione nel definire l'associazione rilevata, il SES individuale è noto essere associato a molteplici fattori che si configurano come precondizioni per l'adozione di comportamenti dannosi per la salute (Egarter *et al.*, 2011) che pongono gli individui a maggior rischio di insorgenza di T2DM, quali abilità cognitive e *health literacy* (Al Sayah *et al.*, 2013; Powell *et al.*, 2007; Schillinger *et al.*, 2002), condizioni lavorative e stress psicosociale (Leynen *et al.*, 2003; Nyberg *et al.*, 2014) e risorse economiche (Maty *et al.*, 2005). In relazione alle disuguaglianze territoriali nel T2DM, i risultati di studi multilivello condotti in altri contesti ad alto reddito hanno portati a risultati simili (Astell-Burt *et al.*, 2014; Bocquier *et al.*, 2011; Booth *et al.*, 2013; Chichlowska *et al.*, 2008; Consolazione *et al.*, 2020; Cunningham *et al.*, 2018; Grundmann *et al.*, 2014; Liu e Núñez, 2014; Mezuk *et al.*, 2016; Rachele *et al.*, 2016). Diversamente da altri studi che hanno fatto ricorso a indicatori multipli riferiti a specifiche caratteristiche del contesto di residenza, nel presente studio si è fatto ricorso a una misura di SES territoriale come variabile di contesto, la quale – pur senza consentire di valutare quale specifica caratteristica sia maggiormente associata al rischio di T2DM – può essere considerata una *proxy* di diverse proprietà dell'ambiente di vita (Diez-Roux, 2004). Le aree con maggiore concentrazione di individui deprivati sono solite essere quelle con meno risorse per l'attività fisica, spazi verdi, con un'offerta alimentare e in generale servizi più scadenti e, di converso, maggiormente esposte a inquinamento atmosferico e acustico, criminalità, isolamento sociale (Dendup *et al.*, 2018; Giles-Corti *et al.*, 2016; Northridge *et al.*, 2003; Poortinga, 2006). Tali caratteristiche influenzano l'esposizione a fattori di rischio più prossimali per la patologia (dieta insalubre, inattività fisica, stress, ecc.) aumentando il rischio di insorgenza di T2DM. È importante sottolineare come gli effetti di contesto nel T2DM non siano circoscrivibili alle caratteristiche dell'ambiente costruito, essendo veicolati anche da meccanismi psicosociali. La percezione di insicurezza in seguito alla criminalità e lo stress dovuto a inquinamento acustico, ad esempio, sarebbero in grado di produrre alterazioni fisiologiche nell'organismo umano, aumentando la produzione di cortisolo – il cosiddetto «ormone dello stress» – e citochine, con conseguenze sulla capacità dell'organismo di reagire all'insulina, aumentando il rischio di T2DM (Dzhambov, 2015; McEwen e Stellar, 1993). I fattori menzionati influenzano il rischio di T2DM anche per via indiretta, nella misura in cui l'insicurezza percepita può limitare gli spostamenti e l'attività fisica e lo stress può essere fonte di disordini alimentari (McEwen e Stellar, 1993; Stockdale *et al.*, 2007). Un ruolo di rilievo potrebbe essere giocato inoltre dalla percezione relativa della propria posizione sociale, tale per cui gli individui residenti nei contesti più svantaggiati potrebbero comparare le loro condizioni con quelle di coloro che vivono in contesti più agiati, stimolando processi di isolamento, esclusione e stigmatizzazione (Cox *et al.*, 2007; Pickett *et al.*, 2005). In questa prospettiva, l'utilizzo di un indicatore di SES territoriale andrebbe oltre l'applicazione come *proxy* di caratteristiche materiali del

Commentato [14]: OTTIMO

Commentato [15]: Se vuoi aggiungere tre parole proprio, che però mi sembrano importanti dato che usi anche la disoccupazione a livello di neighborhood, ci sono gli studi di Cohen che associano sistema immunitario e stato di disoccupazione:

Cohen, F., Kemeny, M. E., Zegans, L. S., Johnson, P., Kearney, K. A., & Stites, D. P. (2007). Immune function declines with unemployment and recovers after stressor termination. *Psychosomatic medicine*, 69(3), 225-234.

Oppure questo, più recente, di cui però ho letto solo l'abstract:
<https://link.springer.com/article/10.1186/1471-2458-9-410>

contesto di residenza, fornendo un contributo intrinseco alla spiegazione delle disuguaglianze sociali e territoriali nel T2DM.

Lo studio è soggetto ad alcuni limiti che è doveroso evidenziare. Primo, l'analisi è stata condotta con un'elevata quantità di dati mancanti, che potrebbe aver alterato la reale distribuzione delle variabili e conseguentemente dei risultati raggiunti. Ciononostante, si è mostrato come la distribuzione del livello di istruzione nello studio approssimi quella campionaria rilevata dall'Istat, suggerendo che la possibilità di incorrere in *selection bias* possa ritenersi contenuta. L'analisi di robustezza svolta sul dataset completo – ma senza la variabile di istruzione – ha infatti confermato la direzione e l'intensità delle associazioni riscontrate nel modello principale. Secondo, il T2DM è l'esito di processi che avvengono durante tutto il corso di vita, tale per cui il contesto di residenza in un determinato periodo potrebbe non catturare l'esposizione a fattori di rischio avvenuta in tempi precedenti. In caso di mobilità residenziale, il contesto di residenza nel periodo giovanile potrebbe aver avuto più importanza nel plasmare il rischio di insorgenza della patologia in età adulta, ma in mancanza di dati longitudinali non è possibile tenere conto di questo aspetto. Terzo, è presente uno scarto di sette anni tra i dati individuali di origine amministrativa e i dati territoriali di origine censuaria. Fenomeni demografici, migratori, di gentrificazione e riqualificazione urbana possono alterare la composizione sociale delle aree, con la conseguenza che indicatori territoriali basati su dati poco recenti possano mal rappresentare l'organizzazione sociale dello spazio urbano attuale. Essendo al momento dello svolgimento dell'analisi il Censimento italiano condotto con cadenza decennale e non esistendo altra fonte di dati socioeconomici per piccole aree, la strategia adottata rimane l'unica perseguibile per indagare il fenomeno di interesse nel contesto studiato. Per tale motivo, la pratica di affidarsi a dati riferiti a periodi diversi per le variabili individuali e di contesto è diffusa in letteratura e non deve destare particolari preoccupazioni se lo scarto temporale non è eccessivo. Ricerche basate su diverse ondate di censimenti italiani hanno infatti mostrato come anche in presenza di avvenimenti socioeconomici importanti, i rapporti strutturali tra aree su piccola scala non subiscono mutamenti significativi (Chiesi, 1998; Martinotti, 2002; Salone, 2013; Sforzi, 2000). Infine, vi sono sicuramente altri componenti del SES individuale e territoriale che contribuiscono a definire l'associazione con il T2DM e che non sono stati inclusi nelle analisi (es. occupazione, reddito, contesto familiare, coesione sociale, legami sociali, caratteristiche fisiche del quartiere di residenza). Tuttavia, i modelli sono stati specificati facendo affidamento agli indicatori ritenuti più plausibili tra quelli presenti nelle fonti informative a disposizione.

In conclusione, benché la presenza di un gradiente sociale nel T2DM sia consolidata in letteratura, lo studio fornisce risultati inediti dal punto di vista della strutturazione territoriale della patologia nel contesto studiato. Alla luce del contributo della dimensione contestuale nel determinare l'insorgenza della patologia, l'agenda degli interventi volti a limitarne l'incidenza e a contrastare le disuguaglianze sociali ad essa associata dovrebbe comprendere azioni che mettano al centro il rapporto tra le persone e l'ambiente urbano in cui esse sono situate.

Riferimenti Bibliografici

Adler, N. E., Boyce, T., Chesney, M. A., Cohen, S., Folkman, S., Kahn, R. L., & Syme, S. L. (1994). Socioeconomic status and health: the challenge of the gradient. *American psychologist*, 49(1), 15.

Agardh, E., Allebeck, P., Hallqvist, J., Moradi, T., & Sidorchuk, A. (2011). Type 2 diabetes incidence and socio-economic position: a systematic review and meta-analysis. *International journal of epidemiology*, 40(3), 804-818.

- Al Sayah, F., Majumdar, S. R., Williams, B., Robertson, S. & Johnson, J. A. (2013). Health literacy and health outcomes in diabetes: a systematic review. *Journal of general internal medicine*, 28(3), 444-452.
- Al-Goblan, A. S., Al-Alfi, M. A., & Khan, M. Z. (2014). Mechanism linking diabetes mellitus and obesity. *Diabetes, metabolic syndrome and obesity: targets and therapy*, 7, 587.
- Amuda, A. T., & Berkowitz, S. A. (2019). Diabetes and the Built Environment: Evidence and Policies. *Current diabetes reports*, 19(7), 35.
- Anderson, R. T., Sorlie, P., Backlund, E., Johnson, N., & Kaplan, G. A. (1997). Mortality effects of community socioeconomic status. *Epidemiology*, 42-47.
- Astell-Burt, T., Feng, X., & Kolt, G. S. (2014). Is neighborhood green space associated with a lower risk of type 2 diabetes? Evidence from 267,072 Australians. *Diabetes care*, 37(1), 197-201.
- Bassuk, S. S., & Manson, J. E. (2005). Epidemiological evidence for the role of physical activity in reducing risk of type 2 diabetes and cardiovascular disease. *Journal of applied physiology*, 99(3), 1193-1204.
- Beckett, M. (2000). Converging health inequalities in later life-an artifact of mortality selection? *Journal of health and social behavior*, 106-119.
- Bilger, M., & Carrieri, V. (2013). Health in the cities: When the neighborhood matters more than income. *Journal of Health Economics*, 32(1), 1-11.
- Bocquier, A., Cortaredona, S., Nauleau, S., Jardin, M., & Verger, P. (2011). Prevalence of treated diabetes: Geographical variations at the small-area level and their association with area-level characteristics. A multilevel analysis in Southeastern France. *Diabetes & metabolism*, 37(1), 39-46.
- Booth, G. L., Creatore, M. I., Moineddin, R., Gozdyra, P., Weyman, J. T., Matheson, F. I., & Glazier, R. H. (2013). Unwalkable neighborhoods, poverty, and the risk of diabetes among recent immigrants to Canada compared with long-term residents. *Diabetes Care*, 36(2), 302-308.
- Boyle, M. H., & Willms, J. D. (1999). Place effects for areas defined by administrative boundaries. *American Journal of Epidemiology*, 149(6), 577-585.
- Caranci, N., Biggeri, A., Grisotto, L., Pacelli, B., Spadea, T., & Costa, G. (2010). The Italian deprivation index at census block level: definition, description and association with general mortality. *Epidemiologia e prevenzione*, 34(4), 167-176.
- Carrieri, V., & Bilger, M. (2011). Place of residence and health: empirical evidence from Italy. *Rivista italiana degli economisti*, 16(3), 383-410.
- Chichlowska, K. L., Rose, K. M., Diez-Roux, A. V., Golden, S. H., McNeill, A. M., & Heiss, G. (2008). Individual and Neighborhood Socioeconomic Status Characteristics and Prevalence of Metabolic Syndrome. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Psychosomatic medicine*, 70(9), 986.
- Chiesi, A. M. (1998). Le specificità della terziarizzazione in Italia. Un'analisi delle differenze territoriali della struttura occupazionale. *Quaderni di sociologia*, (17), 41-64.
- Clark, M. L., & Utz, S. W. (2014). Social determinants of type 2 diabetes and health in the United States. *World journal of diabetes*, 5(3), 296.

Consolazio, D., Koster, A., Sarti, S., Schram, M. T., Stehouwer, C. D., Timmermans, E. J., Wesselius, A., & Bosma, H. (2020). Neighbourhood property value and type 2 diabetes mellitus in the Maastricht study: A multilevel study. *Plos one*, 15(6), e0234324.

Commentato [16]: Da togliere nella submission

Costa, G., Marinacci, C., Caiazzo, A., & Spadea, T. (2003). Individual and contextual determinants of inequalities in health: the Italian case. *International journal of health services*, 33(4), 635-667.

Costa, G., Stroschia, M., Zengarini, N., & Demaria, M. (a cura di.) (2017). 40 anni di salute a Torino, spunti per leggere i bisogni e i risultati delle politiche, Inferenze, Milano.

Cox, M., Boyle, P. J., Davey, P. G., Feng, Z., & Morris, A. D. (2007). Locality deprivation and Type 2 diabetes incidence: a local test of relative inequalities. *Social science & medicine*, 65(9), 1953-1964.

Darmon, N., & Drewnowski, A. (2008). Does social class predict diet quality? *The American journal of clinical nutrition*, 87(5), 1107-1117.

Den Braver, N. R., Lakerveld, J., Rutters, F., Schoonmade, L. J., Brug, J., & Beulens, J. W. J. (2018). Built environmental characteristics and diabetes: a systematic review and meta-analysis. *BMC medicine*, 16(1), 12.

Dendup, T., Astell-Burt, T., & Feng, X. (2019). Residential self-selection, perceived built environment and type 2 diabetes incidence: A longitudinal analysis of 36,224 middle to older age adults. *Health & place*, 58, 102154.

Dendup, T., Feng, X., Clingan, S., & Astell-Burt, T. (2018). Environmental risk factors for developing type 2 diabetes mellitus: a systematic review. *International journal of environmental research and public health*, 15(1), 78.

Diez-Roux, A. V. (1998). Bringing context back into epidemiology: variables and fallacies in multilevel analysis. *American journal of public health*, 88(2), 216-222.

Diez-Roux, A. V. (2004). Estimating the neighborhood health effects: The challenges of casual inference in a complex world. *Social Science and Medicine*, 58, 1953-1960.

Duncan, C., Jones, K., & Moon, G. (1998). Context, composition and heterogeneity: using multilevel models in health research. *Social science & medicine*, 46(1), 97-117.

Dzhambov, A. M. (2015). Long-term noise exposure and the risk for type 2 diabetes: a meta-analysis. *Noise & health*, 17(74), 23. Cunningham, S. A., Patel, S. A., Beckles, G. L., Geiss, L. S., Mehta, N., Xie, H., & Imperatore, G. (2018). County-level contextual factors associated with diabetes incidence in the United States. *Annals of epidemiology*, 28(1), 20-25.

Egerter, S., Braveman, P., Sadegh-Nobari, T., Grossman-Kahn, R. & Dekker, M. (2011). Education and health. Exploring the social determinants of health: Issue Brief no. 5. Princeton, NJ: Robert Wood Johnson Foundation.

Egger, G., & Swinburn, B. (1997). An "ecological" approach to the obesity pandemic. *British Medical Journal*, 315(7106), 477-480.

Espelt, A., Borrell, C., Roskam, A. J., Rodriguez-Sanz, M., Stirbu, I., Dalmau-Bueno, A., ... & Artnik, B. (2008). Socioeconomic inequalities in diabetes mellitus across Europe at the beginning of the 21st century. *Diabetologia*, 51(11), 1971.

Everson, S. A., Maty, S. C., Lynch, J. W., & Kaplan, G. A. (2002). Epidemiologic evidence for the relation between socioeconomic status and depression, obesity, and diabetes. *Journal of psychosomatic research*, 53(4), 891-895.

Galster, G. C. (2012). The mechanism (s) of neighbourhood effects: Theory, evidence, and policy implications. In *Neighbourhood effects research: New perspectives* (pp. 23-56). Springer, Dordrecht.

Gelormino, E., Melis, G., Marietta, C., & Costa, G. (2015). From built environment to health inequalities: an explanatory framework based on evidence. *Preventive medicine reports*, 2, 737-745.

Gidlow, C., Johnston, L. H., Crone, D., Ellis, N., & James, D. (2006). A systematic review of the relationship between socio-economic position and physical activity. *Health Education Journal*, 65(4), 338-367.

Giles-Corti, B., Vernez-Moudon, A., Reis, R., Turrell, G., Dannenberg, A. L., Badland, H., Foster, S., Lowe, M., Sallis, J.F., Stevenson, M., & Owen, N. (2016). City planning and population health: a global challenge. *The lancet*, 388(10062), 2912-2924.

Gnavi, R., Karaghiosoff, L., Costa, G., Merletti, F., & Bruno, G. (2008). Socio-economic differences in the prevalence of diabetes in Italy: the population-based Turin study. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 18(10), 678-682.

Gnavi, R., Picariello, R., La Karaghiosoff, L., Costa, G., & Giorda, C. (2009). Determinants of quality in diabetes care process: The population-based Torino Study. *Diabetes care*, 32(11), 1986-1992.

Goldberg, D. S. (2012). Social justice, health inequalities and methodological individualism in US health promotion. *Public Health Ethics*, 5(2), 104-115.

Goldstein, H. (2011). *Multilevel statistical models*. John Wiley & Sons.

Grundmann, N., Mielck, A., Siegel, M., & Maier, W. (2014). Area deprivation and the prevalence of type 2 diabetes and obesity: analysis at the municipality level in Germany. *BMC Public Health*, 14(1), 1264.

Henson, J., Dunstan, D. W., Davies, M. J., & Yates, T. (2016). Sedentary behaviour as a new behavioural target in the prevention and treatment of type 2 diabetes. *Diabetes/metabolism research and reviews*, 32, 213-220.

Herd, P. (2006). Do functional health inequalities decrease in old age? Educational status and functional decline among the 1931-1941 birth cohort. *Research on Aging*, 28(3), 375-392.

Hox, J. J. (2010). *Multilevel analysis: Techniques and applications*, Taylor & Francis.

Huie, S. A. B. (2001). The concept of neighborhood in health and mortality research. *Sociological Spectrum*, 21(3), 341-358.

Istat. (2011). 15° Censimento della popolazione e delle abitazioni 2011. <https://www.istat.it/it/censimenti-permanenti/censimenti-precedenti/popolazione-e-abitazioni/popolazione-2011>

Istat. (2018) Rilevazione Continua sulle Forze di Lavoro – Ottobre. UniData - Bicocca Data Archive, Milano. Codice indagine SN202. Versione del file di dati 1.0

Codice campo modificato

Kino, S., Bernabé, E., & Sabbah, W. (2017). Socioeconomic inequality in clusters of health-related behaviours in Europe: latent class analysis of a cross-sectional European survey. *BMC public health*, 17(1), 1-8.

Larsen, K., & Merlo, J. (2005). Appropriate assessment of neighborhood effects on individual health: integrating random and fixed effects in multilevel logistic regression. *American journal of epidemiology*, 161(1), 81-88.

Ley, S. H., Hamdy, O., Mohan, V., & Hu, F. B. (2014). Prevention and management of type 2 diabetes: dietary components and nutritional strategies. *The Lancet*, 383(9933), 1999-2007.

Leyland, A. H., & Goldstein, H. (2001). *Multilevel modelling of health statistics*. Wiley, Chichester.

Leynen, F., Moreau, M., Pelfrene, E., Clays, E., De Backer, G. & Kornitzer, M. (2003). Job stress and prevalence of diabetes: results from the Belstress study. *situations*, 2, 4.

Liberatos, P., Link, B. G., & Kelsey, J. L. (1988). The measurement of social class in epidemiology. *Epidemiologic reviews*, 10(1), 87-121.

Little, R. J. (1988). A test of missing completely at random for multivariate data with missing values. *Journal of the American statistical Association*, 83(404), 1198-1202.

Liu, L., & Núñez, A. E. (2014). Multilevel and urban health modeling of risk factors for diabetes mellitus: a new insight into public health and preventive medicine. *Advances in preventive medicine*, 2014.

Loucks, E. B., Rehkopf, D. H., Thurston, R. C., & Kawachi, I. (2007). Socioeconomic disparities in metabolic syndrome differ by gender: evidence from NHANES III. *Annals of epidemiology*, 17(1), 19-26.

Lucchini, M., Sarti, S., & Tognetti, M. (2009). I welfare regionali e le differenze territoriali nelle disuguaglianze di salute, in Saraceno, C, Brandolini, A; & Schizzerotto, A. (a cura di) *Dimensioni della disuguaglianza in Italia: povertà, salute, abitazione*, 165-189.

Macintyre, S. & Ellaway, A. (2003). *Neighborhood and Health: An Overview*, in Kawachi, I. & Berkman, L. F. (a cura di) *Neighborhoods and health*. Oxford University Press.

Macintyre, S., Maciver, S., & Sooman, A. (1993). Area, class and health: should we be focusing on places or people? *Journal of social policy*, 22(2), 213-234.

Maddatu, J., Anderson-Baucum, E., & Evans-Molina, C. (2017). Smoking and the risk of type 2 diabetes. *Translational Research*, 184, 101-107.

Marinacci, C., Spadea, T., Biggeri, A., Demaria, M., Caiazzo, A., & Costa, G. (2004). The role of individual and contextual socioeconomic circumstances on mortality: analysis of time variations in a city of north west Italy. *Journal of Epidemiology & Community Health*, 58(3), 199-207.

Martinotti, G. (2002). La nuova morfologia sociale delle città. *QA Rivista dell'Associazione Rossi-Doria*.

Massey, D. S. (1996). The age of extremes: Concentrated affluence and poverty in the twenty-first century. *Demography*, 33(4), 395-412.

Commentato [17]: Da togliere nella submission

- Maty, S. C., Everson-Rose, S. A., Haan, M. N., Raghunathan, T. E., & Kaplan, G. A. (2005). Education, income, occupation, and the 34-year incidence (1965–99) of type 2 diabetes in the Alameda County Study. *International journal of epidemiology*, 34(6), 1274-1281.
- McEwen, B. S., & Stellar, E. (1993). Stress and the individual: mechanisms leading to disease. *Archives of internal medicine*, 153(18), 2093-2101.
- McMunn, A., Nazroo, J., & Breeze, E. (2008). Inequalities in health at older ages: a longitudinal investigation of the onset of illness and survival effects in England. *Age and ageing*, 38(2), 181-187.
- Merlo, J., Chaix, B., Ohlsson, H., Beckman, A., Johnell, K., Hjerpe, P., Råstam, L. & Larsen, K. (2006). A brief conceptual tutorial of multilevel analysis in social epidemiology: using measures of clustering in multilevel logistic regression to investigate contextual phenomena. *Journal of Epidemiology & Community Health*, 60(4), 290-297.
- Mezuk, B., Li, X., Cederin, K., Rice, K., Sundquist, J., & Sundquist, K. (2016). Beyond access: characteristics of the food environment and risk of diabetes. *American journal of epidemiology*, 183(12), 1129-1137
- Mishra, G. D., Ball, K., Dobson, A. J., & Byles, J. E. (2004). Do socioeconomic gradients in women's health widen over time and with age? *Social science & medicine*, 58(9), 1585-1595.
- NCD Risk Factor Collaboration. (2016). Worldwide trends in diabetes since 1980: a pooled analysis of 751 population-based studies with 4· 4 million participants. *The Lancet*, 387(10027), 1513-1530.
- Northridge, M. E., Sclar, E. D., & Biswas, P. (2003). Sorting out the connections between the built environment and health: a conceptual framework for navigating pathways and planning healthy cities. *Journal of Urban Health*, 80(4), 556-568.
- Nyberg, S. T., Fransson, E. I., Heikkilä, K., Ahola, K., Alfredsson, L., Bjorner, J. B., ... & Hamer, M. (2014). Job strain as a risk factor for type 2 diabetes: a pooled analysis of 124,808 men and women. *Diabetes care*, 37(8), 2268-2275.
- Oberti, M., & Prêteceille, E. (2016). *La ségrégation urbaine*. La Découverte, Parigi.
- Pasala, S. K., Rao, A. A., & Sridhar, G. R. (2010). Built environment and diabetes. *International Journal of Diabetes in developing countries*, 30(2), 63.
- Petrelli, A., Gnani, R., Marinacci, C., & Costa, G. (2006). Socioeconomic inequalities in coronary heart disease in Italy: a multilevel population-based study. *Social science & medicine*, 63(2), 446-456.
- Pickett, K. E., Kelly, S., Brunner, E., Lobstein, T., & Wilkinson, R. G. (2005). Wider income gaps, wider waistbands? An ecological study of obesity and income inequality. *Journal of Epidemiology & Community Health*, 59(8), 670-674.
- Poortinga, W. (2006). Perceptions of the environment, physical activity, and obesity. *Social science & medicine*, 63(11), 2835-2846.
- Popkin, B. M. (1999). Urbanization, lifestyle changes and the nutrition transition. *World development*, 27(11), 1905-1916.
- Powell, C. K., Hill, E. G. & Clancy, D. E. (2007). The relationship between health literacy and diabetes knowledge and readiness to take health actions. *The diabetes educator*, 33(1), 144-151.

Rachele, J. N., Giles-Corti, B., & Turrell, G. (2016). Neighbourhood disadvantage and self-reported type 2 diabetes, heart disease and comorbidity: a cross-sectional multilevel study. *Annals of epidemiology*, 26(2), 146-150

Regione Lombardia (2017). Governo della domanda: avvio della presa in carico di pazienti cronici e fragili. Determinazioni in attuazione dell'art. 9 della legge n. 23/2015.

Robbins, J. M., Vaccarino, V., Zhang, H., & Kasl, S. V. (2005). Socioeconomic status and diagnosed diabetes incidence. *Diabetes research and clinical practice*, 68(3), 230-236.

Robinson, W. S. (1950). Ecological correlations and the behavior of individuals. *American Sociological Review*, 15, 351-357.

Ross, C. E., & Mirowsky, J. (2001). Neighborhood disadvantage, disorder, and health. *Journal of health and social behavior*, 258-276.

Salois, M. J. (2012). Obesity and diabetes, the built environment, and the 'local' food economy in the United States, 2007. *Economics & Human Biology*, 10(1), 35-42.

Salone, C. (2013). Città e regioni in Italia negli anni della «crisi». *Mélanges de l'École française de Rome-Italie et Méditerranée modernes et contemporaines*, CXXV, 2.

Sarti, S., Biolcati-Rinaldi, F., & Vitalini, A. (2018). The role of individual characteristics and municipalities in social inequalities in perceived health (Italy, 2010–2012): a multilevel study. *Journal of Public Health*, 27(1), 21-28.

Schaap, M. M., van Agt, H. M., & Kunst, A. E. (2008). Identification of socioeconomic groups at increased risk for smoking in European countries: looking beyond educational level. *Nicotine & Tobacco Research*, 10(2), 359-369.

Schillinger, D., Grumbach, K., Piette, J., Wang, F., Osmond, D., Daher, C., Palacios, J., Sullivan, G. D. & Bindman, A. B. (2002). Association of health literacy with diabetes outcomes. *Jama*, 288(4), 475-482.

Selvin, H. C. (1958). Durkheim's suicide and problems of empirical research. *American journal of sociology*, 63(6), 607-619.

Sforzi, F. (2000). Il sistema locale come unità d'analisi integrata del territorio. In Gori, E., Giovannini, P., & Bati, N (eds.) *Verso i censimenti del 2000*, 185-192. Atti del Convegno della Società Italiana di Statistica, Forum, Udine, 185-92.

Shankar, A., McMunn, A., & Steptoe, A. (2010). Health-related behaviors in older adults: relationships with socioeconomic status. *American journal of preventive medicine*, 38(1), 39-46.

Smith, B. T., Lynch, J. W., Fox, C. S., Harper, S., Abrahamowicz, M., Almeida, N. D., & Loucks, E. B. (2011). Life-course socioeconomic position and type 2 diabetes mellitus: The Framingham Offspring Study. *American Journal of Epidemiology*, 173(4), 438-447

Stockdale, S. E., Wells, K. B., Tang, L., Belin, T. R., Zhang, L. & Sherbourne, C. D. (2007). The importance of social context: neighborhood stressors, stress-buffering mechanisms, and alcohol, drug, and mental health disorders. *Social science & medicine*, 65(9), 1867-1881.

Commentato [18]: Da togliere nella submission

Stringhini, S., Batty, G. D., Bovet, P., Shipley, M. J., Marmot, M. G., Kumari, M., Tabak, A.G. & Kivimäki, M. (2013). Association of lifecourse socioeconomic status with chronic inflammation and type 2 diabetes risk: the Whitehall II prospective cohort study. *PLoS medicine*, 10(7), e1001479.

Stringhini, S., Zaninotto, P., Kumari, M., Kivimäki, M., & Batty, G. D. (2016). Lifecourse socioeconomic status and type 2 diabetes: the role of chronic inflammation in the English Longitudinal Study of Ageing. *Scientific reports*, 6, 24780.

Subramanian, S. V., Jones, K., & Duncan, C. (2003). Multilevel methods for public health research (pp. 65-111), in Kawachi, I. & Berkman, L. F. (a cura di) *Neighborhoods and health*. Oxford University Press.

Swinburn, B. A., Sacks, G., Hall, K. D., McPherson, K., Finegood, D. T., Moodie, M. L., & Gortmaker, S. L. (2011). The global obesity pandemic: shaped by global drivers and local environments. *The Lancet*, 378(9793), 804-814.

Tang, M., Chen, Y., & Krewski, D. (2003). Gender-related differences in the association between socioeconomic status and self-reported diabetes. *International Journal of Epidemiology*, 32(3), 381-385.x

Volaco, A., Cavalcanti, A. M., & Précoma, D. B. (2018). Socioeconomic status: the missing link between obesity and diabetes mellitus? *Current diabetes reviews*, 14(4), 321-326.

Waller, L. A., & Gotway, C. A. (2004). *Applied spatial statistics for public health data* (Vol. 368). John Wiley & Sons.

Whiting, D. R., Guariguata, L., Weil, C., & Shaw, J. (2011). IDF diabetes atlas: global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030. *Diabetes research and clinical practice*, 94(3), 311-321.

Whiting, D., Unwin, N., & Roglic, G. (2010). Diabetes: equity and social determinants. In Blas, E., & Kurup, A.S. (a cura di), *Equity, social determinants and public health programmes*, 77, 94. Geneva: World Health Organization.

World Health Organization. (2016). *Global report on diabetes*. Geneva: World Health Organization.

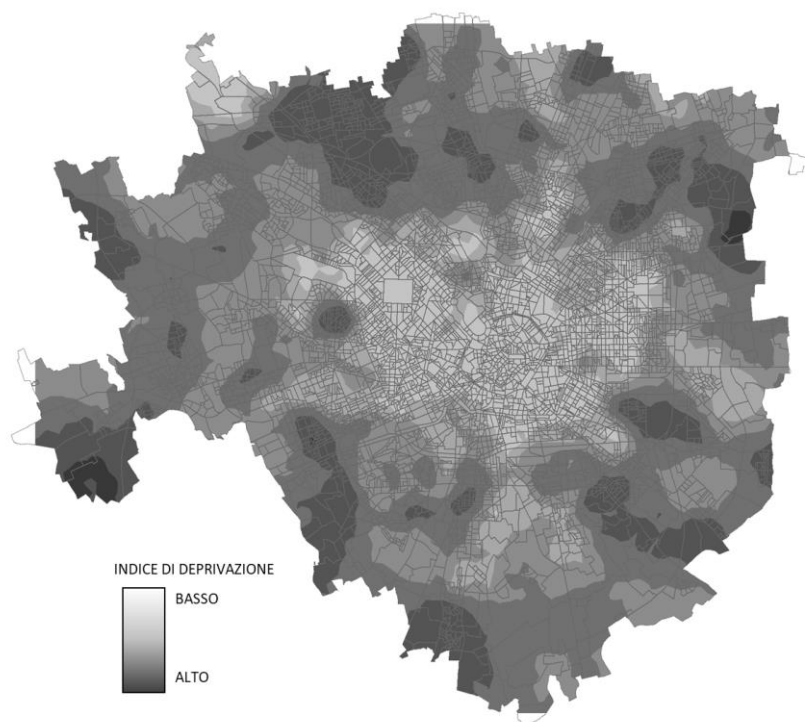
Tabelle e Figure

Figura 1: Prevalenza di T2DM a Milano, 2018 (casi di T2DM = 67,457; popolazione totale = 1,364,377; prevalenza media = 4,94%). Lisciatura eseguita con metodo di interpolazione Kriging.



Commentato [19]: "Lisciatura" Suona davvero male, forse meglio il termine specialistico in inglese, smoothness, o qualcosa del genere.

Figura 2: Indice di deprivazione a Milano, 2011. Lisciatura eseguita con metodo di interpolazione Kriging.



0 2,5 5
km

Tabella 1: Frequenze assolute e percentuali delle variabili T2DM, sesso, età, cittadinanza, livello di istruzione e indice di deprivazione (N = 260,088).

	N	%
T2DM		
<i>No</i>	235.216	90,44
<i>Sì</i>	24.872	9,56
Età		
<i>30-39</i>	41.282	15,87
<i>40-49</i>	53.596	20,61
<i>50-59</i>	44.609	17,15
<i>60-69</i>	42.185	16,22
<i>70-83</i>	78.416	30,15
Sesso		
<i>Femmina</i>	157.811	60,68
<i>Maschio</i>	102.277	39,32
Cittadinanza		
<i>Italiana</i>	227.770	87,57
<i>Straniera</i>	32.318	12,43
Livello di Istruzione		
<i>Terziaria</i>	75.894	29,18
<i>Secondaria superiore</i>	98.775	37,98
<i>Secondaria inferiore</i>	59.390	22,83
<i>Primaria</i>	26.029	10,01
Indice di Deprivazione		
<i>Molto basso</i>	43.776	16,83
<i>Basso</i>	55.799	21,45
<i>Medio</i>	56.608	21,76
<i>Alto</i>	53.177	20,45
<i>Molto alto</i>	50.728	19,50
Totale	260.088	

Tabella 2: Regressione logistica multilivello di T2DM (0=no, 1=sì; N=260.088).

	Modello 1		Modello 2		Modello 3	
	Odds Ratio	[IC 95%]	Odds Ratio	[IC 95%]	Odds Ratio	[IC 95%]
Età			1,05	[1,05 - 1,05]	1,05	[1,05 - 1,05]
Sesso						
<i>Femmina</i>			1,00	-	1,00	-
<i>Maschio</i>			1,75	[1,70 - 1,80]	1,74	[1,69 - 1,79]
Cittadinanza						
<i>Italiana</i>			1,00	-	1,00	-
<i>Straniera</i>			2,08	[1,98 - 2,18]	1,95	[1,86 - 2,04]
Livello di Istruzione						
<i>Terziaria</i>			1,00	-	1,00	-
<i>Secondaria superiore</i>			1,51	[1,45 - 1,57]	1,42	[1,36 - 1,48]
<i>Secondaria inferiore</i>			1,96	[1,88 - 2,05]	1,74	[1,66 - 1,82]
<i>Primaria</i>			2,16	[2,05 - 2,27]	1,85	[1,76 - 1,95]
Indice di Deprivazione						
<i>Molto basso</i>					1,00	-
<i>Basso</i>					1,07	[1,01 - 1,13]
<i>Medio</i>					1,18	[1,12 - 1,25]
<i>Alto</i>					1,46	[1,38 - 1,54]
<i>Molto alto</i>					1,85	[1,75 - 1,94]
LR (P>chi ²)*	0,000		0,000		0,000	
BIC [‡]	163064,5		147762,5		147061,6	
MOR [§]	1,46		1,30		1,19	

Nota: Modello 1: modello «vuoto»; Modello 2: solo predittori individuali; Modello 3: predittori individuali e predittore territoriale.

*LR (P>chi²) = Likelihood Ratio test

‡ BIC = Bayesian Information Criterion

§ MOR = Median Odds Ratio