

Grado di urbanizzazione e mortalità per livello di istruzione nello Studio Longitudinale dell'Emilia-Romagna

Urbanisation degree and mortality by education level in the Emilia-Romagna Longitudinal Study (Northern Italy)

Nicola Caranci, Letizia Bartolini, Chiara Di Girolamo

Agenzia sanitaria e sociale regionale, Emilia-Romagna, Bologna

Corrispondenza: Nicola Caranci; nicola.caranci@regione.emilia-romagna.it

RIASSUNTO

OBBIETTIVO: presentare lo Studio Longitudinale dell'Emilia-Romagna (SLER) e valutare se gli effetti del titolo di studio sulla mortalità prematura vengono modificati dal grado di urbanizzazione.

DISEGNO: studio di coorte chiusa.

SETTING E PARTECIPANTI: popolazione di età ≥ 30 anni, censita al 2011 e residente in regione Emilia-Romagna, seguita fino a morte, emigrazione, compimento di 75 anni o fine del follow-up (anno 2018).

PRINCIPALI MISURE DI OUTCOME: mortalità prematura generale e per gruppi di cause selezionate (tumori maligni, tumori del polmone, tumori della mammella, malattie del sistema circolatorio, del sistema respiratorio e dell'apparato digerente, incidenti stradali, *death of despair*, cause correlate all'alcol).

RISULTATI: la popolazione arruolata conta 2.579.936 individui (15.508.972 anni-persona e 71.213 decessi). I tre gradi di urbanizzazione comprendono una quota di popolazione comparabile, ma la prevalenza dei più istruiti è molto minore nelle zone scarsamente popolate rispetto a quella delle città (12,9% vs 27,7%). Il gradiente di mortalità a sfavore dei meno istruiti è accentuato, in particolare tra gli uomini, per i capoluoghi (MRR 1,68; IC95% 1,62-1,75), è inferiore per la densità intermedia (MRR 1,47; IC95%: 1,40-1,55) e non trascurabile per le donne. L'interazione tra livello di istruzione e grado di urbanizzazione è significativa per tutte le cause e nelle malattie cardiovascolari, i tumori maligni, in particolare quelli del polmone, e gli incidenti stradali (solo tra gli uomini). Tra le donne, ci sono indicazioni di modificazione nelle malattie del sistema respiratorio e dell'apparato digerente.

CONCLUSIONI: l'avvio dello SLER ha permesso di osservare che il gradiente inverso di rischio nella mortalità per livello d'istruzione è maggiore in corrispondenza delle aree densamente popolate, specialmente tra gli uomini. Questi risultati vanno approfonditi studiando altri esiti e indagando quali sono i fattori che contribuiscono al maggiore svantaggio nelle aree urbane.

Parole chiave: disuguaglianze, mortalità, livello di istruzione, grado di urbanizzazione, interazione

ABSTRACT

OBJECTIVES: to present the Longitudinal Study of Emilia-Romagna (SLER) and evaluate whether the effect of the education level on premature mortality is modified by the degree of urbanisation.

DESIGN: closed cohort study.

COSA SI SAPEVA GIÀ

- Il basso livello di istruzione è associato alla mortalità prematura.
- Questa associazione è stata studiata principalmente in ambito urbano e – in Italia – a livello nazionale.
- Le evidenze esistenti suggeriscono un potenziale ruolo di modificazione di effetto del grado di urbanizzazione.

COSA SI AGGIUNGE DI NUOVO

- L'associazione tra livello di istruzione e mortalità risulta più spiccata per i comuni capoluogo, seguono le zone rurali.
- Lo Studio Longitudinale dell'Emilia-Romagna ha reso possibile la valutazione dell'interazione tra le disuguaglianze sociali, che finora erano state documentate a livello metropolitano, e quelle geografiche.

SETTING AND PARTICIPANTS: population aged ≥ 30 years, resident in Emilia-Romagna Region (Northern Italy) and registered in the 2011 Italian Census, followed up until death, emigration, attainment of 75th year of age, or end of 2018.

MAIN OUTCOME MEASURES: overall and cause-specific premature mortality (malignant tumours, lung and breast tumours, diseases of the circulatory system, respiratory system and digestive system, road accidents, death of despair, alcohol-related causes).

RESULTS: the study population consisted of 2,579,936 individuals (15,508,972 person-years and 71,213 deaths). The population was equally distributed across the three degrees of urbanisation, but the prevalence of highly educated subjects was lower in the sparsely populated areas than in cities (12.9% vs 27.7%). The higher risk of mortality among the low educated was greatest, particularly among males, in the cities (MRR 1.68; 95%CI 1.62-1.75), lowest in the intermediate density areas (MRR 1.47; 95%CI 1.40-1.55), and not negligible among women. The interaction between education level and degree of urbanisation was significant for all-cause mortality, mortality from cardiovascular diseases, malignant tumours, especially lung cancer, road accidents (only among men). Among women, there were signs of an effect modification on mortality from diseases of respiratory and digestive systems.

CONCLUSIONS: this first application of the SLER revealed that the mortality gradient by education level is greater in the cities, especially among men. These results deserve to be further explored through the analysis of other health outcomes and the investigation of the main drivers of the greater socioeconomic disadvantage observed in the cities.

Keywords: inequalities, mortality, education level, urbanization degree, interaction

INTRODUZIONE

«In Italia le disuguaglianze di salute analizzate con approccio longitudinale sono state prevalentemente documentate in contesti metropolitani e complessivamente su tutto il territorio italiano».¹ Un contributo alla conoscenza dell'associazione tra mortalità e livello di istruzione è stato dato dallo Studio Longitudinale italiano,² che ha integrato le indagini campionarie multiscopo su salute e uso dei servizi (edizioni 2000 e 2005) con i dati di mortalità (2001-2014). Una rappresentazione più estensiva è derivata dall'integrazione del Censimento della popolazione del 2011 con la mortalità 2012-2014 da fonte Istat.³ I recenti risultati elaborati dalla rete degli Studi Longitudinali Metropolitani (SLM),⁴ che ha integrato i Censimenti con la mortalità fino al 2013, hanno offerto un'occasione di confronto tra diversi contesti urbani, sottolineando l'esistenza di ulteriori elementi di eterogeneità.

L'associazione tra istruzione e mortalità è documentata con maggiori dettagli tramite i suddetti SLM, a partire da quello di Torino,^{5,6} che si sono coordinati in una rete e hanno ampliato la copertura.⁷ In Emilia-Romagna si è passati dallo Studio di Reggio-Emilia^{8,9} a quello emiliano (SLEm, sui comuni di Bologna, Modena e Reggio Emilia).^{7,10} La disponibilità di un lungo periodo di follow-up (2001-2016) e la possibilità di una ricostruzione precisa del tempo-persona hanno reso possibile l'analisi dell'andamento delle disuguaglianze sociali nella mortalità e il confronto con altri contesti europei.¹⁰⁻¹² Infine, sulla scorta dell'esperienza maturata in Piemonte,¹³ si è avviato l'ampliamento dello Studio Longitudinale a livello della regione Emilia-Romagna (SLER), tramite il collegamento dell'ultimo Censimento di popolazione (2011) e dell'anagrafe regionale degli assistiti.¹⁴

Un'esplorazione dell'associazione tra istruzione e mortalità in area extra-urbana era stata compiuta dallo Studio Longitudinale di Reggio Emilia, con dati di censimento (1991) e mortalità (1991-2001), e suggeriva un rischio di morte minore legato al basso titolo di studio in età adulta per i comuni non capoluogo della provincia.⁹ Altro indizio sulla potenziale modificazione di effetto derivava dall'andamento dei tassi di mortalità per livello di deprivazione stratificato per dimensione demografica dei comuni italiani dal 2000 al 2004.¹⁵ Si osservava che non solo nei comuni di taglia più piccola risiedeva una frazione di popolazione meno deprivata, ma anche che esisteva un differenziale di mortalità tra gli under-65 più ampio per i comuni più popolosi.

Già in altri studi europei si era richiamata l'attenzione sulla necessità di controbilanciare la predominanza di studi urbani e considerare differenti aree geografiche,¹⁶ anche perché, come capita nel contesto dell'Emilia-Romagna, due terzi della popolazione regionale vive in aree non urbane, dove si concentrano i più scarsamente istruiti. A oggi, per quanto risulta alla conoscenza degli Autori, pochi studi hanno preso in considerazione congiuntamente le ca-

ratteristiche socioeconomiche e il grado di urbanizzazione e ancor meno il ruolo di potenziale modificazione dell'effetto sulla mortalità dell'uno sulle altre.¹⁶⁻²⁷ Gli studi rintracciati in letteratura presentano differenze importanti sia nelle fonti e nei metodi di analisi sia nei risultati. Alcuni, principalmente dal Nord Europa, hanno messo in luce che il rischio di morte è più alto in ambito urbano tra i meno istruiti. Indipendentemente dal disegno di studio usato, questa osservazione riguarda la mortalità generale, alcune tra le principali cause di morte (a partire dai tumori, le malattie cardiovascolari e respiratorie) e quelle correlate all'alcol;^{16,17,21,23} fanno eccezione gli incidenti stradali, i cui tassi erano risultati più alti in ambito rurale.²⁴ Altri studi, condotti principalmente negli Stati Uniti, hanno suggerito una mortalità più alta in aree rurali,²⁵ oppure in località urbane più remote che hanno sperimentato talvolta peggiori esiti di salute comparati a quelli delle località suburbane e semirurali. Altre esperienze Sud europee conducono a risultati eterogenei in relazione alle malattie cardiovascolari²⁶ e ai tumori,¹⁹ mentre per il tumore dei polmoni e le malattie ischemiche del cuore si è rilevata un'associazione positiva con il livello di urbanizzazione.²⁷

Data la scarsità di evidenze, anche a livello italiano, il presente lavoro ha l'obiettivo di contribuire a colmare questo vuoto conoscitivo confrontando la mortalità generale e per cause fra livelli di istruzione e studiare il possibile differente effetto del grado di urbanizzazione in Emilia-Romagna. Tramite questa prima applicazione analitica, si intende anche presentare lo SLER, che è stato recentemente avviato e che copre l'intera popolazione della regione.^{1,28}

MATERIALI E METODI

FONTE DEI DATI

La fonte dei dati è lo SLER, costruito integrando l'anagrafe regionale degli assistiti, il Censimento della popolazione 2011 e il registro di mortalità (ReM), che permette di raccogliere a livello individuale informazioni anagrafiche, statistiche e sanitarie per i residenti nella regione Emilia-Romagna. L'arruolamento nello SLER avviene sulla base dell'anagrafe regionale degli assistiti e coinvolge tutti i soggetti che abbiano risieduto per almeno un giorno in regione a partire dal 01.01.2011.

DISEGNO E POPOLAZIONE IN STUDIO

In questo lavoro è stato usato un disegno di coorte chiusa e la popolazione in studio è composta da individui di età ≥ 30 anni censiti e residenti, secondo le risultanze dell'anagrafe regionale degli assistiti, alla data del censimento 2011 (9 ottobre). La coorte è stata seguita nel tempo fino al compimento dei 75 anni di età, l'eventuale decesso, l'emigrazione o la fine del follow-up (31.12.2018). Per i soggetti arruolati nella coorte alla data del censimento 2011 che sono emigrati e poi immigrati nuovamente in Emilia-Romagna sono stati considerati tutti i segmenti di residenza all'interno della regione.

VARIABILI DI ESPOSIZIONE

Il livello di istruzione è stato scelto come indicatore di posizione socioeconomica individuale; esso riflette le risorse socioeconomiche del contesto di origine, ma è anche funzione dei cambiamenti legislativi e nelle condizioni socio-culturali, che possono aumentare o diminuire le possibilità di accesso all'istruzione superiore. Contribuisce a definire accesso e posizione nel mercato del lavoro e influenza la capacità di comprendere ed elaborare informazioni, incluse quelle sanitarie. Ha inoltre il vantaggio di essere disponibile per tutta la popolazione adulta indipendentemente dall'età e dalle circostanze lavorative.²⁹ L'istruzione è stata assegnata sulla base del titolo di studio più alto conseguito e dell'anno di nascita, per tenere conto della riforma scolastica del 1962, ed è stata classificata in tre livelli: basso (comprende i nati prima del 1952 senza titolo di studio o con licenza elementare e quelli nati dal 1952 che hanno conseguito fino alla licenza media inferiore o di avviamento professionale), medio (comprende i nati prima del 1952 con licenza media inferiore o di avviamento professionale, e quelli nati dal 1952 con diploma di scuola superiore), alto (comprende i nati prima del 1952 con almeno un diploma di scuola superiore e quelli nati dal 1952 con laurea).³⁰

Il grado di urbanizzazione è stato attribuito a ciascun segmento residenziale dei soggetti sulla base del comune di residenza (il grado di urbanizzazione rimane costante per i soggetti che non hanno cambiato residenza durante il follow-up, mentre può cambiare per quelli che hanno cambiato comune di residenza). I comuni sono distinti in tre classi:

1. densamente popolati: se almeno il 50% della popolazione vive in un *cluster* ad alta densità; comprende tutti i comuni capoluogo di provincia (gli unici con più di 100.000 abitanti);
2. densità intermedia: se meno del 50% della popolazione vive in celle rurali e meno del 50% della popolazione vive in *cluster* urbani;
3. bassa densità: se più del 50% della popolazione vive in celle rurali.

L'individuazione dei *cluster* e delle celle rurali avviene mediante un metodo proposto da Eurostat che si applica a una griglia regolare di celle di diametro definito; la classificazione del territorio tramite le celle individua il tipo di area, la quale viene intersecata con i limiti comunali per calcolare la percentuale di popolazione che ricade in ciascuna area e quindi classificare il comune in uno dei tre livelli sopraelencati.³¹ Le aree densamente popolate sono città o grandi aree urbane, definite come grappolo di celle di 1 km² contigue con densità non inferiore a 1.500 abitanti per km² e popolazione non inferiore a 50.000 abitanti; le aree con un livello di densità intermedio sono piccole aree urbane, definite come grappolo di celle contigue di densità non inferiore a 300 abitanti per km² e popolazione non inferiore ai 5.000 abitanti; le aree scarsamente popolate sono aree rurali, definite come singole celle non

classificate nei gruppi precedenti. Si faccia riferimento alla figura S1 (vedi materiali aggiuntivi on-line) per la visualizzazione dei livelli di urbanizzazione nei comuni della regione Emilia-Romagna.

VARIABILI DI ESITO

L'esito di interesse è la mortalità prematura, definita come i decessi che avvengono al di sotto dei 75 anni. Il *cut-off* dei 75 anni è stato scelto considerando che nel 2011 la speranza di vita superava gli 80 anni in Emilia-Romagna³² e sulla scorta di recenti esperienze internazionali.^{25,33,34} Oltre alla mortalità per tutte le cause, sono stati presi in considerazione alcuni tra i principali gruppi di cause di morte e di cause specifiche, i cui dettagli sono riportati in tabella S1. Le informazioni sui decessi provengono dal ReM e sono codificate secondo la decima revisione della Classificazione internazionale delle malattie (ICD-10).

ANALISI STATISTICHE

Per ciascuna combinazione di genere, gruppo di cause di morte, livello di istruzione e grado di urbanizzazione sono stati calcolati il numero di decessi, gli anni-persona e i tassi standardizzati per età. La standardizzazione è stata effettuata con metodo diretto usando la popolazione standard europea al 2013 come riferimento.

L'età (trattata come variabile dipendente dal tempo e classificata in classi quinquennali, oltre che in tre grandi gruppi per la descrizione iniziale) e i bienni di calendario sono state considerate come variabili di aggiustamento. La cittadinanza (italiana o straniera) e la provincia di residenza sono state usate come ulteriori variabili di aggiustamento nelle analisi di sensibilità.

Separatamente per genere e grado di urbanizzazione e limitatamente alla fascia d'età 30-74 anni, sono state calcolate misure di associazione tra mortalità, generale e per causa, e livello di istruzione. Le disuguaglianze per livello di istruzione e per ciascun grado di urbanizzazione sono state valutate attraverso due misure relative: *mortality rate ratio* (MRR) e *relative index of inequality* (RII). I MRR permettono di stimare l'eccesso di rischio di morte all'aumentare dell'esposizione e di apprezzare tale eccesso per ogni livello dell'esposizione stessa. Il RII è una misura sintetica che, in un solo numero, esprime l'intensità del gradiente lungo tutta la scala socioeconomica e può essere interpretato come il valore atteso del rapporto tra tassi nei due estremi ipotetici della scala del livello di istruzione.²⁶ Sia i MRR sia i RII, con i relativi intervalli di confidenza al 95% (IC95%), sono stati stimati mediante modelli di Poisson. Per quanto riguarda la stima dei RII, la variabile dipendente è il numero di decessi e quella indipendente è una variabile le cui modalità non sono rappresentate dalle modalità del livello di istruzione, ma dal punto centrale dell'intervallo corrispondente alle stesse modalità nella distribuzione di frequenza cumulata. Basandosi sia sull'ampiezza sia sulla posizione relativa di ciascun livello nella scala sociale, questi indici permetto-

no di tenere in considerazione cambiamenti nel tempo relativi alla distribuzione della variabile di interesse (nel nostro caso il livello di istruzione) nella struttura sociale della popolazione.³⁵ Sono stati, inoltre, calcolati modelli con termine di interazione tra livello di istruzione e grado di urbanizzazione, per i quali si è applicato il test del chi quadro della *likelihood ratio*. Tutte le stime sono state aggiustate per età e calendario e calcolate in Stata 15.1.³⁶

RISULTATI

La popolazione censita in Emilia-Romagna al 2011 superava i quattro milioni di persone; il collegamento dell'archivio del censimento con l'anagrafe regionale degli assistiti permette di coprire il 97,6% della suddetta popolazione, senza particolari differenze tra uomini e donne (figura 1), per un totale di 4.236.141 residenti. La restrizione adottata per il *range* di età 30-74 anni conduce all'arruolamento nella coorte di residenti e censiti presa in esame: 1.265.689 uomini e 1.314.247 donne (rapporto di mascolinità: 96,3%). La distribuzione per grado di urbanizzazione è relativamente costante; i valori maggiori si riscontrano nella classe intermedia tra gli uomini (34,6%) e in quella più densamente popolata nelle donne (35,0%) (tabella 1). Le frequenze dei grandi gruppi di età non mostrano differenze sostanziali tra i diversi gradi di urbanizzazione. La distribuzione del livello di istruzione è, invece, molto dissimile tra i gradi di urbanizzazione: la percentuale dei più istruiti nelle zone densamente popolate è circa il doppio di quella nelle zone con densità bassa (uomini: 27,0% *vs* 12,0%, donne: 28,4% *vs* 13,7%) e un po' meno rispetto all'intermedia. Di converso, la percentuale di meno istruiti è più alta nelle zone rurali, con una prevalenza crescente al diminuire della densità. I decessi per mortalità prematura riscontrati nella coorte SLER sono 71.213. I tassi standardizzati di mortalità sono generalmente più alti delle zone scarsamente popolate (tabella S2), in particolare tra gli uomini (uomini: 563 x100.000; IC95% 553-572 – donne: 323 x100.000; IC95% 316-330). Seguono le zone densamente popolate, dove però si osserva un differenziale dei tassi per livello di istruzione più marcato (uomini: $_{ist.alta}T_s$ 400; IC95% 386-413 *vs* $_{ist.bassa}T_s$ 688; IC95% 670-705 – donne: $_{ist.alta}T_s$ 264; IC95% 253-275 *vs* $_{ist.bassa}T_s$ 372; IC95% 361-383). Il *pattern* è simile per quasi tutte le cause di morte indagate. I MRR, aggiustati per età e calendario, mostrano che il rischio di morte aumenta gradualmente al diminuire del livello di istruzione (figura 2). Negli uomini, questo rischio arriva a valori superiori a 1,5 per i meno istruiti (rispetto al livello di istruzione alta) per lo strato di popolazione residente in zone densamente popolate ed è inferiore per la densità intermedia ($_{ist.bassa}MRR_{alta\ dens.}$ 1,68; IC95% 1,62-1,75 *vs* $_{ist.bassa}MRR_{dens.\ int.}$ 1,47; IC95% 1,40-1,55). La tendenza ad assumere livelli di rischi inferiori per il grado di urbanizzazione intermedio si riscontra anche per le donne, che tuttavia mostrano livelli dell'associazione più contenuti e un'indicazione di modificazione compati-

PARTE A

Record-linkage delle banche dati

ANAGRAFE REGIONALE

Soggetti presenti in anagrafe*

Uomini	n.	2.635.150
Donne	n.	2.747.550
Totale	n.	5.382.700

ARCHIVIO DEL CENSIMENTO 2011

Soggetti linkati ai questionari del Censimento 2011**

Uomini	n.	2.047.584 (97,7%)
Donne	n.	2.188.557 (97,4%)
Totale	n.	4.236.141 (97,6%)

PARTE B

ARRUOLAMENTO

Soggetti arruolati alla coorte censuaria del 2011 (30-74 anni)

Uomini	n.	1.265.689
Donne	n.	1.314.247
Totale	n.	2.579.936

NOTA: il processo di record-linkage è fattibile grazie a un archivio anagrafico storico delle registrazioni inerenti agli assistiti, incluso nell'Archivio SISEPS (Sistema informativo delle politiche per la salute e le politiche sociali, partecipante allo studio), conservato separatamente dal presente studio e dove viene attribuito un codice non identificativo a ogni persona.

NOTE: the record-linkage process is feasible thanks to an historical registry of people assisted by regional healthcare, included in the SISEPS (Health and Social Policy Information System, part of the study) archive, which is separated from this study and where each person is assigned a non-identification code.

* Secondo le risultanze dell'Anagrafe regionale assistiti al momento del rilascio dei dati: 01.01.2019 / According to the registry of people assisted by regional healthcare at the time of data release: 01.01.2019.

** Percentuale calcolata in relazione al numero di soggetti censiti (n. 4.342.135) / Percentage on the number of subjects at population census (No. 4,342,135).

Figura 1. Flowchart del processo di record-linkage tra le banche dati e arruolamento nello studio.

Figure 1. Flowchart of the record-linkage process and study enrolment steps.

le con una variazione casuale delle stime ($_{ist.bassa}MRR_{alta\ dens.}$ 1,38; IC95% 1,31-1,45 *vs* $_{ist.bassa}MRR_{dens.\ int.}$ 1,25; IC95% 1,17-1,33). Tra gli uomini, il segnale di rischi accresciuti per i meno istruiti delle città è evidente per i tumori maligni e per quelli di trachea, bronchi o polmone (d'ora in avanti detti tumori del polmone). L'associazione è meno forte e variabile per grado di urbanizzazione nel caso della mortalità per le malattie del sistema circolatorio, mentre per le altre cause è più accentuata ma più aleatoria, seppure compatibile con una modificazione dell'effetto a svantaggio delle aree densamente popolate, in particolare negli incidenti stradali, nei quali si raggiunge il valore massimo di rischio ($_{ist.bassa}MRR_{alta\ dens.}$ 2,66; IC95% 1,88-3,77 *vs* $_{ist.bassa}MRR_{scarsa\ dens.}$ 1,21; IC95% 0,85-1,72). Tra le donne, emergono segnali meno intensi; tut-

CARATTERISTICHE	GRADO DI URBANIZZAZIONE						TOTALE
	UOMINI			DONNE			
	DENSAMENTE POPOLATO	DENSITÀ INTERMEDIA	SCARSAMENTE POPOLATO	DENSAMENTE POPOLATO	DENSITÀ INTERMEDIA	SCARSAMENTE POPOLATO	
	ANNI-PERSONA* % COLONNA						
ETÀ (ANNI COMPIUTI)							
30-49	42,3	44,1	43,1	40,1	42,5	42,0	42,4
50-64	37,1	36,7	37,2	37,2	36,8	37,3	37,0
65-74	20,6	19,2	19,7	22,7	20,7	20,7	20,6
LIVELLO DI ISTRUZIONE							
Alta	27,0	15,4	12,0	28,4	17,0	13,7	19,1
Media	34,9	33,9	32,4	34,7	34,2	32,9	33,9
Bassa	38,1	50,7	55,6	36,9	48,8	53,4	47,0
TOTALE	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
n.	2.529.783	2.633.466	2.437.365	2.766.551	2.731.972	2.409.836	15.508.972
% riga	33,3	34,6	32,1	35,0	34,5	30,5	100,0

* Follow-up per gli anni 2011-2018. / Follow-up for years 2011-2018.

Tabella 1. Distribuzione delle classi di età e del livello di istruzione per grado di urbanizzazione e genere. Studio Longitudinale dell'Emilia-Romagna, 30-74 anni, 2011-2018.
Table 1. Age and educational distribution by urbanisation degree and gender. Emilia-Romagna Longitudinal Study, 30-74 years, 2011-2018.

tavia, vi è un'indicazione di accresciuto rischio per i tumori maligni, in particolar modo per il tumore del polmone, con un andamento a sfavore delle zone più popolate ($_{ist.bassa}MRR_{alta dens.} 1,50$; IC95% 1,28-1,76 *vs* $_{ist.bassa}MRR_{dens. int.} 0,99$; IC95% 0,82-1,19). Per il tumore della mammella sembra emergere una protezione delle meno istruite, che è più intensa nel grado intermedio di urbanizzazione ($_{ist.bassa}MRR_{dens. int.} 0,81$; IC95%: 0,68-0,98). Per le altre patologie meno frequenti è difficile scorgere associazioni, data la maggior aleatorietà delle stime.

Le stime dei RII mettono in evidenza un'associazione più accentuata nello strato densamente popolato sia tra gli uomini ($RII_{alta dens.} 2,19$; IC95% 2,06-2,33) sia tra le donne ($RII_{alta dens.} 1,64$; IC95% 1,52-1,76); l'interazione tra istruzione e urbanizzazione è generalmente significativa (tabella 2). Tra gli uomini, inoltre, si evince come l'associazione sia più debole nello strato con densità di popolazione intermedia, che assume valori non sostanzialmente dissimili da quello di minore densità. Quest'ultimo strato, tuttavia, si avvantaggia di una modificazione negativa per i decessi da incidenti stradali, dove la forza dell'associazione con il livello di istruzione si attenua significativamente con il passaggio dal livello di maggiore densità ($RII_{alta dens.} 4,78$; IC95% 2,93-7,80) ai livelli di urbanizzazione più bassi. Le altre cause per cui si rileva un'interazione significativa sono i tumori (soprattutto del polmone) e le malattie dell'apparato circolatorio. Il RII, infine, supera il valore di tre per la maggiore urbanizzazione nel caso della mortalità per malattie dell'apparato digerente e per quelle correlate all'alcol, oltre che in tutti e tre i livelli di urbanizzazione nella mortalità per malattie del sistema respiratorio. Tra le donne, il vantaggio da riferire alle due aree meno popolate risulta analogo e talvolta maggiore per lo strato

di urbanizzazione più basso, come pare indicare il risultato nelle malattie dell'apparato digerente e del sistema respiratorio. Nell'analisi delle cause, la significatività statistica dell'interazione emerge nei soli tumori maligni e, più nello specifico, nel tumore del polmone.

DISCUSSIONE

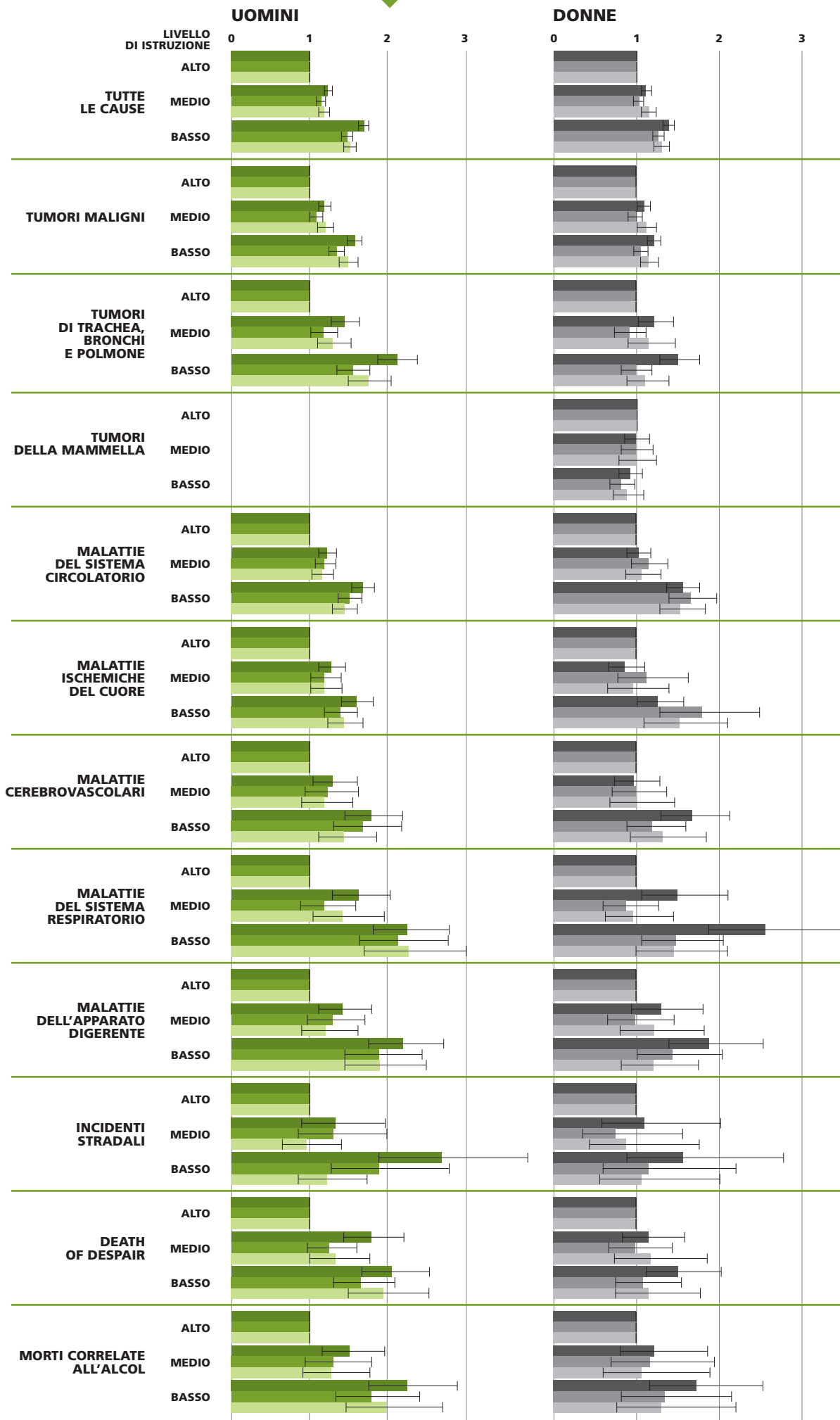
Lo Studio Longitudinale emiliano^{7,10,12} si è potuto estendere, passando dall'inclusione dei comuni di Bologna, Modena e Reggio Emilia per il 2001-2016, a coprire l'intera Emilia-Romagna per il periodo 2011-2018 grazie alla disponibilità dell'archivio storico degli assistiti in regione e alla possibilità di collegarlo al Censimento 2011. La popolazione arruolata nella presente applicazione comprende 2.579.936 individui.

La mortalità è inferiore nel grado di urbanizzazione intermedio e i rischi relativi per livello di istruzione sono maggiori in corrispondenza dei comuni densamente popolati, in particolare tra gli uomini. Questo segnale è evidente nei tumori maligni e in quelli del polmone, meno nelle malattie cardiovascolari. Nelle altre cause meno frequenti, nonostante l'ampiezza dello studio, le stime sono aleatorie, ma coerentemente più alte nelle maggiori città, soprattutto per gli incidenti stradali. Tra le donne, si rilevano rischi relativi tendenzialmente più bassi, ma sono comunque da notare i tumori, in particolare quello del polmone nei capoluoghi. La stima più sintetica delle disuguaglianze relative, ricavata con i RII, conferma che le disuguaglianze per livello di istruzione sono maggiori in ambito urbano per gli uomini e non trascurabili per le donne. L'interazione tra livello di istruzione e grado di urbanizzazione è generalmente significativa, con le città che si discostano dagli altri due ambienti geografici e con le zone rurali che si distinguono per di-

Figura 2. Mortality rate ratio e intervalli di confidenza al 95% per livello di istruzione, grado di urbanizzazione, genere e gruppi di cause di morte. Studio Longitudinale dell'Emilia-Romagna, 30-74 anni, 2011-2018.

Figure 2. Mortality Rate Ratios and 95% confidence intervals, by educational and urbanisation degree, gender, and causes of death. Emilia-Romagna Longitudinal Study, 30-74 years, 2011-2018.

LEGENDA
 ■ DENSAMENTE POPOLATO
 ■ DENSITÀ INTERMEDIA
 ■ SCARSAMENTE POPOLATO



	RII* DENSAMENTE POPOLATO (IC95%)	RII* DENSITÀ INTERMEDIA (IC95%)	RII* SCARSAMENTE POPOLATO (IC95%)	P-VALUE TEST INTER.** ISTRUZIONE/ URBANIZZAZIONE
UOMINI				
Tutte le cause	2,19 (2,06-2,33)	1,80 (1,69-1,92)	1,82 (1,71-1,94)	0,000
Tumori maligni	1,98 (1,82-2,16)	1,58 (1,44-1,74)	1,75 (1,59-1,92)	0,004
Tumori della trachea, bronchi e polmoni	2,99 (2,53-3,53)	1,90 (1,59-2,27)	2,14 (1,77-2,57)	0,001
Malattie del sistema circolatorio	2,17 (1,91-2,46)	1,79 (1,56-2,05)	1,69 (1,48-1,93)	0,038
Malattie ischemiche del cuore	1,97 (1,64-2,38)	1,55 (1,27-1,89)	1,63 (1,35-1,98)	0,188
Malattie cerebrovascolari	2,34 (1,74-3,15)	2,14 (1,54-2,97)	1,65 (1,20-2,26)	0,328
Malattie del sistema respiratorio	3,12 (2,30-4,22)	3,38 (2,40-4,75)	3,12 (2,23-4,38)	0,905
Malattie dell'apparato digerente	3,17 (2,32-4,32)	2,51 (1,81-3,49)	2,70 (1,96-3,72)	0,495
Incidenti stradali	4,78 (2,93-7,80)	2,45 (1,53-3,92)	1,49 (0,96-2,30)	0,003
Death of despair	2,48 (1,88-3,28)	2,03 (1,52-2,73)	2,48 (1,85-3,34)	0,448
Cause correlate all'alcol	3,22 (2,29-4,54)	2,25 (1,57-3,23)	2,75 (1,94-3,90)	0,352
DONNE				
Tutte le cause	1,64 (1,52-1,76)	1,48 (1,36-1,6,0)	1,40 (1,28-1,52)	0,037
Tumori maligni	1,34 (1,22-1,47)	1,12 (1,00-1,24)	1,16 (1,03-1,30)	0,032
Tumori della trachea, bronchi e polmoni	1,82 (1,45-2,29)	1,06 (0,82-1,35)	1,06 (0,81-1,39)	0,002
Tumori della mammella	0,71 (0,51-0,99)	0,20 (0,14-0,29)	0,13 (0,09-0,19)	0,481
Malattie del sistema circolatorio	2,09 (1,74-2,52)	2,24 (1,81-2,78)	2,09 (1,68-2,59)	0,816
Malattie ischemiche del cuore	1,56 (1,12-2,16)	2,63 (1,74-3,97)	2,25 (1,50-3,37)	0,151
Malattie cerebrovascolari	2,42 (1,68-3,48)	1,39 (0,95-2,02)	1,65 (1,09-2,50)	0,119
Malattie del sistema respiratorio	4,11 (2,69-6,27)	2,29 (1,48-3,55)	2,10 (1,32-3,35)	0,071
Malattie dell'apparato digerente	2,57 (1,69-3,92)	1,98 (1,26-3,11)	1,14 (0,73-1,78)	0,062
Incidenti stradali	2,04 (0,88-4,72)	1,64 (0,66-4,05)	1,27 (0,56-2,89)	0,814
Death of despair	1,87 (1,22-2,87)	1,18 (0,73-1,89)	1,10 (0,65-1,83)	0,305
Cause correlate all'alcol	2,27 (1,31-3,96)	1,48 (0,81-2,70)	1,52 (0,80-2,90)	0,548

* Stime aggiustate per biennio di calendario ed età. / Estimates adjusted for two-year calendar period and age.

** Test della likelihood ratio. / Likelihood ratio test.

Tabella 2. Relative index of inequality e intervalli di confidenza al 95% per livello di istruzione, grado di urbanizzazione (p-value per il test di interazione), genere e gruppi di cause di morte. Studio Longitudinale dell'Emilia-Romagna, 30-74 anni, 2011-2018.

Table 2. Relative Index of Inequality and 95% confidence intervals, by educational and urbanisation degree (with p-value for interaction test), gender, and causes of death. Emilia-Romagna Longitudinal Study, 30-74 years, 2011-2018.

suguglianze meno intense negli incidenti stradali. Le altre cause per cui si rileva un'interazione significativa sono le malattie cardiovascolari e i tumori per entrambi i generi, ancora maggiore per quelli al polmone anche per le donne, per le quali risulterebbe, inoltre, un segnale di interazione nel caso della mortalità per malattie respiratorie e dell'apparato digerente.

Come anticipato nell'introduzione, l'analisi di come l'urbanizzazione e le variabili socioeconomiche interagiscono sul rischio di mortalità prematura sembrerebbe affrontata da pochi studi, ancora meno se si considerano quelli in cui l'esposizione è misurata a livello individuale. Tuttavia, la modificazione del rischio a sfavore delle classi sociali più basse e in contesti urbani emergeva chiaramente da uno studio trasversale inglese di inizio anni Duemila²³ che riportava risultati di direzione analoga a quelli del presente

studio, sia nella mortalità generale sia per le maggiori cause di morte analizzate. L'effetto indipendente di variabili socioeconomiche e dell'urbanizzazione sulla mortalità generale risultava da un altro studio inglese, su ampia scala, con dati individuali e disegno longitudinale,¹⁷ che, a differenza del presente studio, non effettuava una valutazione della modificazione d'effetto. Ancora in Inghilterra (regione di Trent) negli anni Novanta,¹⁶ in considerazione di tutta la mortalità prematura, diversamente da quanto osservato in questo studio, non si era riscontrato che l'associazione cambiasse tra zone urbane e rurali; questa modificazione era stata studiata con approccio ecologico e con l'uso di un indice di deprivazione. Di direzione opposta ai risultati qui presentati, per quel che riguarda le morti per cause esterne e in particolare gli incidenti stradali, sono quelli di un studio condotto in Lituania tra gli anni Novanta e l'inizio del

2000,²⁴ che aveva valutato e riscontrato un segnale di modificazione a sfavore delle zone rurali.

Anche gli studi ecologici sull'effetto indipendente di urbanizzazione e deprivazione, e per le maggiori cause di morte (tumori e tumori del polmone, malattie respiratorie e cardiovascolari), mostrano uno svantaggio delle aree urbane (ridotto se si aggiunge nel modello la deprivazione, o che cresce nel caso degli incidenti),²² come avviene in un altro studio inglese sulle cause correlate all'alcol,²¹ specialmente per gli uomini.

In contesti Sud europei, si era già ottenuto – esclusivamente sulla dimensione urbano-rurale – un risultato analogo a quello presentato in questo studio, cioè una mortalità per tumore del polmone nel Friuli Venezia Giulia¹⁹ inferiore per le comunità rurali, come pure risultati di segno contrario per alcune altre sedi considerate. Risultati ancora contrastanti tra loro e con i presenti riguardano la penisola iberica, con un'eterogeneità tra uomini e donne per le malattie cardiovascolari in Spagna³⁷ e una generale riduzione dell'impatto della deprivazione con l'aumentare del grado di urbanizzazione nell'area metropolitana di Lisbona.²⁷ Le differenze che si osservano tra i risultati degli studi possono essere parzialmente legate alle diversità nei disegni di studio e nell'operativizzazione dell'esposizione. Inoltre, vi può essere una differenza effettiva nella distribuzione e nella forza dei fattori causali che sono implicati e una differente caratterizzazione delle zone urbane e rurali nei vari Paesi e regioni.

Si può ipotizzare che molteplici fattori contribuiscano a spiegare lo svantaggio generalmente riscontrato nelle aree urbane; essi vanno dal potenziale affollamento e segregazione, all'inquinamento atmosferico o fattori prossimi (come abitudine al fumo oppure sedentarietà, obesità, uso di alcol),^{20,23} svantaggio che gli individui in condizioni socioeconomiche migliori possono avere più risorse per contrastare. Le cause di decesso più implicate (tumore del polmone, malattie respiratorie e circolatorie, incidenti stradali) sarebbero coerenti con questa ipotesi. Viceversa, un'ipotetica carenza di servizi oppure minori opportunità lavorative rispetto alle aree urbane potrebbero incrementare lo svantaggio delle aree rurali. Quest'ultima ipotesi dovrebbe, tuttavia, essere ulteriormente approfondita considerando nelle analisi il livello di disoccupazione, che potrebbe presentare un differente andamento tra zone rurali e urbane.

Sono state condotte alcune analisi supplementari e di sensibilità. In primo luogo, sono stati stimati i differenziali dei tassi (grezzi) di mortalità per classi di età e si è visto che sono più accentuati e variabili nelle classi 30-49 anni e 50-64 anni, anche tra le donne (dati non riportati). In secondo luogo, si è ristretta la stima dei MRR e dei RII nella fascia di età 30-64 anni, riscontrando associazioni più accentuate e una modificazione lievemente più sfavorevole per il maggiore livello di urbanizzazione, che tuttavia non modificano le conclusioni dello studio; l'interazio-

ne tende in un caso (tumore del polmone negli uomini) a perdere la significatività, in altri (malattie cerebrovascolari e respiratorie nelle donne) a raggiungerla (tabella S3). Si è comunque preferito rappresentare complessivamente il fenomeno della mortalità prematura, con un approccio lievemente più conservativo. Tuttavia, per una rappresentazione più capace di rendere conto di questa ulteriore modificazione e in presenza di una potenza maggiore (nel caso di esiti più frequenti), occorre considerare che i livelli marginali delle associazioni con l'istruzione e le modificazioni per livello di urbanizzazione possono essere più intensi nelle classi più giovani.

In terzo luogo, è stato introdotto un aggiustamento per cittadinanza e uno per provincia di residenza nello spiegare la variabilità dei tassi di mortalità; tuttavia, i risultati non mostrano un sostanziale spostamento delle stime nell'associazione con l'istruzione (dati non riportati) e quindi, per motivi di parsimonia, le due variabili supplementari sono state trascurate nella specificazione dei modelli selezionati. Infine, si è voluto stimare l'impatto legato alla presenza di un più basso livello di istruzione, calcolando la frazione attribuibile di popolazione (FAP) ascrivibile alla combinazione dei differenziali di istruzione e della quota di residenti nei comuni con i relativi gradi di urbanizzazione. Dalle stime (figura S2) sembra che l'impatto della bassa istruzione sia più forte nelle zone densamente e scarsamente popolate, riproponendo una forma a U delle stime riferite ai tre gradi di urbanizzazione; in particolare, nelle aree con minor livello di urbanizzazione, la possibile lontananza anche da servizi educativi, ricreativi e culturali può ulteriormente renderle svantaggiate in termini di *health literacy*. Ciò emerge in particolar modo nei tumori maligni; tra gli uomini si può notare il contributo variabile con l'urbanizzazione nelle *death of despair* e nei decessi legati all'alcol. Anche tra le donne i decessi per tumore del polmone e malattie respiratorie fanno segnare valori non trascurabili d'impatto della scarsa istruzione, più alto nello strato più densamente popolato.

PUNTI DI FORZA E LIMITI DELLO STUDIO

I maggiori punti di forza dello studio sono costituiti dal disegno di studio longitudinale, ancorché a coorte chiusa, l'ampiezza del contingente studiato, la possibilità di osservare la mortalità a distanza di meno di due anni e di considerare gli spostamenti in regione tra i comuni nel tempo. D'altro canto, lo studio può essere distorto da un'eventuale migrazione potenzialmente selettiva per urbanizzazione, istruzione e stato di salute, che porterebbe a perdere di vista gli emigrati fuori regione e a possibili lievi distorsioni nelle stime. Un'altra limitazione, legata alla fonte anagrafica di natura sanitaria, consiste nella minore precisione nel tracciare gli spostamenti, che potrebbe comportare una stima del tempo-persona lievemente meno accurata rispetto a quella derivante dalle anagrafi comunali, che invece sono solitamente la fonte centrale degli SLM. Inoltre, in questa

prima applicazione si è scelto di utilizzare la classificazione Eurostat del grado urbanizzazione, anche in considerazione della mancanza di una definizione universale delle categorie urbano-rurale, per una prima distinzione degli ambiti extraurbani. Questa classificazione non tiene conto direttamente della disponibilità di servizi sanitari e sociali o delle caratteristiche altimetriche del territorio, che potrebbero, però, avere un ruolo nell'impatto del livello di istruzione sulla mortalità prematura e che, invece, potrebbe essere rappresentata tramite misure alternative (come possono essere quelle in fase di costruzione all'interno della strategia nazionale per le aree interne). Infine, si è scelta un'unica misura di esposizione, vale a dire l'istruzione rilevata nell'ultimo Censimento; tale informazione è relativamente statica (oltre che sostanzialmente stabile negli adulti) e non considera le evoluzioni delle carriere lavorative o della disponibilità economica e di supporto sociale, che invece potrebbero essere catturate da un approccio *life-course* e rappresentate in parte dalle condizioni abitative, dalla tipologia familiare e dallo stato civile. Dunque, negli sviluppi sarà opportuno replicare l'analisi anche per altre variabili geografiche e socioeconomiche, oltre che per altri esiti di salute.

IMPLICAZIONE PER LE POLITICHE

In città le persone scarsamente istruite sono meno, ma paiono più svantaggiate e subire di più l'impatto delle altre circostanze sfavorevoli da cui riescono a proteggersi i più istruiti. Questi elementi devono essere tenuti presenti soprattutto se continua l'espansione dei maggiori centri urbani, che può essere collegata con l'ampliarsi di aree con svantaggi concentrati.³⁸ Le politiche pubbliche su urbanistica, mobilità, verde, prevenzione e assistenza potrebbero tenerne conto per cercare soluzioni utili a ridurre que-

sto divario. D'altro canto, l'impatto della scarsa istruzione in zone rurali è comparabile a quello riscontrato in città e ci potrebbe essere uno spazio di miglioramento con le politiche dell'istruzione pubblica per recuperare lo svantaggio nelle opportunità di studio lì disponibili.

CONCLUSIONI

I risultati tratti dal follow-up fino al 2018 hanno confermano quanto osservato fino al 2016¹ con la sperimentazione dello Studio Longitudinale dell'Emilia-Romagna: sebbene la realtà regionale specifica si possa considerare relativamente omogenea per le caratteristiche delle aree al suo interno, il gradiente inverso di rischio nella mortalità con l'istruzione è maggiore in corrispondenza delle aree densamente popolate, specialmente tra gli uomini. Questi risultati vanno approfonditi, come pure lo svantaggio delle aree urbane, che è stato più studiato e dovrà essere ancora monitorato sulla scorta della letteratura specifica prodotta anche in Italia,⁶ per rispondere all'attuale accresciuta esigenza di monitoraggio dei bisogni di salute e assistenza legata agli impatti dell'epidemia da Covid-19.

Conflitti di interesse dichiarati: nessuno.

Ringraziamenti: questo ringraziamento attraverso il 75° della Liberazione. Tanti i sentimenti da considerare, negli ultimi mesi. Abbiamo visto un bagliore accecante come quello della cometa. Oltrepasarci tutti, lasciandoci sbigottiti. Ma se esiste un altro Mondo migliore, lo dobbiamo cercare, anche qui e ora. Questo lavoro l'aveva pensato e iniziato Barbara. E noi con lei. Il suo nome starà accanto a tanti grazie per i risultati che potremo ancora raggiungere e vedere. Gli Autori intendono, inoltre, ringraziare Luca Cisbani, Stefano Sforza e il Sistema informativo sanità e politiche sanitarie per il supporto nell'inclusione dell'anagrafe regione degli assistiti; Angelina Mazzocchetti, Annalisa Laghi e il Servizio statistica e sistemi informativi geografici per il supporto nei rapporti con la Statistica ufficiale e nell'acquisizione dei dati regionali del Censimento 2011.

BIBLIOGRAFIA

- Pacelli B, Caranci N, Di Girolamo C. Livello di urbanizzazione e mortalità per istruzione nello studio longitudinale dell'Emilia-Romagna. Atti del 43° convegno AIE. Associazione Italiana di Epidemiologia 2019; p. 339. Disponibile all'indirizzo: <https://www.epidemiologia.it/wp-content/uploads/2019/05/Libro-Abstract-master4dic2019.pdf>
- Sebastiani G, Di Filippo P, Demaria M et al. Lo studio longitudinale italiano: integrazione delle indagini sulla salute con dati di mortalità e ospedalizzazione. Metodologia e potenzialità di utilizzo. Istat 2019. Disponibile all'indirizzo: <https://www.istat.it/it/archivio/235425>
- Petrelli A, Di Napoli A, Sebastiani G et al. Italian Atlas of mortality inequalities by education level. *Epidemiol Prev* 2019;43(1) Suppl 1:1-120.
- Petrelli A, Di Napoli A, Agabiti N et al. Immigrants' health and socioeconomic inequalities of overall population residing in Italy evaluated through the Italian network of Longitudinal Metropolitan Studies. *Epidemiol Prev* 2019;43(5-6) Suppl 1:1-80.
- Costa G, Demaria M. A longitudinal system of mortality surveillance according to socio-economic characteristics, as shown by population censuses: description and documentation of the system. *Epidemiol Prev* 1988;10(36):37-47.
- Costa G, Stroschia M, Zengarini N, Demaria M (eds). 40 anni di salute a Torino. Spunti per leggere i bisogni e i risultati delle politiche. Milano, Inferenze, 2017. Disponibile all'indirizzo: <https://www.epiprev.it/40-anni-di-salute-torino-spunti-leggere-i-bisogni-e-i-risultati-delle-politiche>
- Caranci N, Di Girolamo C, Giorgi Rossi P et al. Cohort profile: the Italian Network of Longitudinal Metropolitan Studies (IN-LiMeS), a multicentre cohort for socioeconomic inequalities in health monitoring. *BMJ Open* 2018;8(4):e020572.
- Pacelli B, Zengarini N, Broccoli S et al. Differences in mortality by immigrant status in Italy. Results of the Italian Network of Longitudinal Metropolitan Studies. *Eur J Epidemiol* 2016;31(7):691-701.
- Candela S, Cavuto S, Luberto F (eds). Condizioni socioeconomiche e mortalità nella popolazione di Reggio Emilia. Collana progetto salute n. 8. AUSL Reggio Emilia 2005 Disponibile all'indirizzo: https://www.epicentro.iss.it/territorio/Emilia-Romagna/pdf/CondizionioeconomicheMortalit%C3%A0_ReggioEmilia.pdf
- Di Girolamo C, Caranci N, Giorgi Rossi P et al. Trends in educational inequalities in premature mortality between 2001 and 2016: results from the Emilian Longitudinal Study. *Epidemiol Prev*. In press.
- Di Girolamo C, Nusselder WJ, Bopp M et al. Progress in reducing inequalities in cardiovascular disease mortality in Europe. *Heart* 2020;106(1):40-49.
- Di Girolamo C, Pacelli B, Caranci N, Moro ML. Condizioni socioeconomiche e mortalità nello Studio Longitudinale Emiliano. Dossier n. 265/2019. Disponibile all'indirizzo: <https://assr.regione.emilia-romagna.it/pubblicazioni/dossier/doss265>
- Zengarini N, Carnà P, Dalmaso M, Zimelli A, Oddo F, Costa G. Studio delle disuguaglianze sociali nel surplus di mortalità registrato durante l'anno 2015 attraverso il sistema integrato basato sull'Archivio Unico Regionale degli Assistiti (AURA) della Regione Piemonte e i dati del 15° Censimento generale della Popolazione e delle Abitazioni (2011). Convegno Associazione Italiana di Epidemiologia 2016. Comunicazione orale n. 941. Disponibile all'indirizzo: <http://www.epidemiologia.it/wp-content/uploads/2016/10/Abstract-book.pdf>
- Regione Emilia-Romagna. Sistema Informativo Politiche per la Salute e Politiche Sociali. Disponibile all'indirizzo: <https://salute.regione.emilia-romagna.it/siseops>

15. Caranci N, Biggeri A, Grisotto L, Pacelli B, Spadea T, Costa G. The Italian deprivation index at census block level: definition, description and association with general mortality. *Epidemiol Prev* 2010;34(4):167-76.
16. Huff N, Macleod C, Ebdon D, Phillips D, Davies L, Nicholson A. Inequalities in mortality and illness in Trent NHS Region. *J Public Health Med* 1999;21(1):81-87.
17. Allan R, Williamson P, Kulu H. Gendered mortality differentials over the rural-urban continuum: The analysis of census linked longitudinal data from England and Wales. *Soc Sci Med* 2019;221:68-78.
18. Assari S, Lankarani MM. Race and Urbanity Alter the Protective Effect of Education but not Income on Mortality. *Front Public Health* 2016;4:100.
19. Bidoli E, Franceschi S, Dal Maso L, Guarneri S, Barbone F. Cancer mortality by urbanization and altitude in a limited area in Northeastern Italy. *Rev Epidemiol Sante Publique* 1993;41(5):374-82.
20. De Grande H, Vandenhede H, Deboosere P. Trends in young-adult mortality between the 1990s and the 2000s in urban and non-urban areas in Belgium: the role of a changing educational composition in overall mortality decline. *Health Place* 2014;30:61-69.
21. Erskine S, Maheswaran R, Pearson T, Gleeson D. Socioeconomic deprivation, urban-rural location and alcohol-related mortality in England and Wales. *BMC Public Health* 2010;10:99.
22. Gartner A, Farewell D, Roach P, Dunstan F. Rural/urban mortality differences in England and Wales and the effect of deprivation adjustment. *Soc Sci Med* 2011;72(10):1685-94.
23. Jones NR, Lake IR. The combined impact of rural residence and socio-economic status on premature mortality. *Health Place* 2013;24:90-96.
24. Kalediene R, Starkuviene S, Petrauskiene J. Social dimensions of mortality from external causes in Lithuania: do education and place of residence matter? *Soz Praventivmed* 2006;51(4):232-39.
25. Long AS, Hanlon AL, Pellegrin KL. Socioeconomic variables explain rural disparities in US mortality rates: Implications for rural health research and policy. *SSM Popul Health* 2018;6:72-74.
26. Moreno-Betancur M, Latouche A, Menvielle G, Kunst AE, Rey G. Relative index of inequality and slope index of inequality: a structured regression framework for estimation. *Epidemiology* 2015;26(4):518-27.
27. Santana P, Costa C, Mari-Dell'Olmo M, Gotsens M, Borrell C. Mortality, material deprivation and urbanization: exploring the social patterns of a metropolitan area. *Int J Equity Health* 2015;14:55.
28. Rosaia EM. La speranza di vita in Emilia-Romagna: un'analisi della variabilità geografica e per condizioni socioeconomiche. Bologna, Università di Bologna 2020.
29. Galobardes B, Shaw M, Lawlor DA, Lynch JW, Davey Smith G. Indicators of socioeconomic position (part 1). *J Epidemiol Community Health*. 2006;60(1):7-12.
30. Caiazzo A, Cardano M, Cois E et al. Inequalities in health in Italy. *Epidemiol Prev* 2004;28(3) Suppl:i-ix, 1-161.
31. Eurostat. Degree of urbanisation classification (DEGURBA). Disponibile all'indirizzo: <https://ec.europa.eu/eurostat/web/degree-of-urbanisation/methodology>
32. Mazzocchetti A, Caranci N, Addis A. Population ageing and health implication. Thinking time trends in Emilia-Romagna Region. *Recenti Prog Med* 2014;105(5):191-97.
33. Lewer D, Jayatunga W, Aldridge RW et al. Premature mortality attributable to socioeconomic inequality in England between 2003 and 2018: an observational study. *Lancet Public Health* 2020;5(1):e33-41.
34. Mackenbach JP, Kulhanova I, Menvielle G et al. Trends in inequalities in premature mortality: a study of 3.2 million deaths in 13 European countries. *J Epidemiol Community Health* 2015;69(3):207-17; discussion 205-06.
35. Mackenbach JP, Kunst AE. Measuring the magnitude of socio-economic inequalities in health: an overview of available measures illustrated with two examples from Europe. *Soc Sci Med* 1997;44(6):757-71.
36. StataCorp LLC 2018. Disponibile all'indirizzo: <https://www.stata.com/>
37. Moreno-Lostao A, Guerras JM, Lostao L et al. Cardiovascular mortality and risk behaviours by degree of urbanization before, during and after the economic crisis in Spain. *BMC Public Health* 2019;19(1):1109.
38. Vlahov D, Freudenberg N, Proietti F et al. Urban as a determinant of health. *J Urban Health* 2007;84(3) Suppl:i16-26.