

Meta-analisi: caratteristiche e metodi di aggregazione

Gian Marco Ferri

Università degli Studi di Perugia

gianmarco.ferri@studenti.unipg.it

Abstract—La meta-analisi rappresenta un'importante metodologia utilizzata nella ricerca scientifica per analizzare e combinare i risultati provenienti da studi indipendenti su un determinato argomento. Questo progetto si propone di esplorare le caratteristiche, i metodi di aggregazione e i limiti della meta-analisi.

Index Terms—meta-analisi, forest plot, modello a effetti fissi, modello a effetti casuali, eterogeneità, bias

I. INTRODUZIONE

Nella ricerca di possibili fonti riguardanti uno specifico quesito scientifico, i ricercatori si trovano spesso di fronte a una vasta gamma di studi, ciascuno dei quali presenta i propri risultati, metodologie e conclusioni. Data questa grandissima mole di informazioni di cui dispongono, la sfida sta nell'ottenere una sintesi quantitativa che consenta di utilizzare i risultati di tutti gli studi tenendo conto della variabilità di ciascuno di essi. La risposta a tutto ciò è la meta-analisi. Derivata dalle parole greche "*meta*" (che significa "oltre" o "trascendente") e "*analisi*", la meta-analisi ha delle radici che possono essere fatte risalire alla statistica e all'epidemiologia dell'inizio del XX secolo, dove vennero gettate le basi per combinare i risultati di più studi. Tuttavia, è stato solo nella seconda metà del XX secolo che ha ottenuto un ampio riconoscimento e adozione, spinta dai progressi nelle tecniche statistiche, nelle capacità computazionali e dal crescente volume dei risultati della ricerca. Oggi, la meta-analisi occupa un ruolo centrale nella metodologia di ricerca in diverse discipline, come la medicina, la psicologia, l'istruzione e le scienze sociali.

II. STRUMENTI DI RICERCA PRIMARI E SECONDARI

Gli strumenti di ricerca forniscono accesso a una vasta gamma di risorse, consentendo agli studiosi di esplorare argomenti in profondità, analizzare e interpretare i dati con lo scopo di supportare le proprie teorie.

Divisi principalmente in due categorie, primari e secondari, gli strumenti di ricerca svolgono ruoli distinti per il loro approccio e la loro funzione, ma complementari nell'ambito della ricerca scientifica e accademica.

Gli strumenti di ricerca primari raccolgono e analizzano i dati direttamente dalle fonti originali, attraverso metodologie come esperimenti, sondaggi, interviste e osservazioni. La ricerca primaria fornisce quindi informazioni di prima mano, non disponibili da fonti esistenti, permettendo ai ricercatori di controllare direttamente il processo di raccolta delle informazioni e di personalizzarlo in base alle loro specifiche necessità.

Gli strumenti di ricerca secondari invece raccolgono, organizzano e presentano informazioni già esistenti da studi primari e altre fonti secondarie, come libri e articoli, con l'obiettivo di estrarre informazioni rilevanti per uno specifico quesito e per aumentare l'efficacia complessiva della ricerca.

A. Strumenti di ricerca secondari

Le principali tipologie di studi secondari sono le revisioni sistematiche e le meta-analisi.

Le revisioni sistematiche costituiscono un'approfondita analisi delle prove disponibili su un particolare quesito di ricerca. Sintetizzano infatti i risultati di diversi studi sperimentali condotti riguardo ad una determinata questione scientifica con l'obiettivo di fornire una sintesi accurata e completa delle evidenze disponibili.

Le meta-analisi hanno un approccio più quantitativo rispetto alle revisioni sistematiche, utilizzando infatti metodi statistici per integrare i risultati ottenuti da diversi studi primari. Calcolano una media pesata fra i risultati di vari studi individuali, generando un unico dato conclusivo per rispondere a uno specifico quesito che può essere utilizzato per giungere a conclusioni più accurate e affidabili rispetto ai singoli studi.

III. META-ANALISI: CARATTERISTICHE PRINCIPALI

A. Sequenza di operazioni

Le meta-analisi seguono una serie di passaggi chiave per garantire l'affidabilità e la validità dei risultati:

- 1) Definizione di un quesito di ricerca, che deve essere specifico e ben definito.
- 2) Definizione di criteri di inclusione ed esclusione degli studi.
- 3) Effettuare una ricerca accurata e completa nelle banche dati e in altre fonti di tutti gli studi pertinenti che riguardano l'argomento del quesito di ricerca e che soddisfano i criteri di inclusione definiti.
- 4) Valutazione critica degli studi inclusi, con l'obiettivo di analizzare la qualità e di individuare eventuali distorsioni ed eterogeneità presenti nei lavori selezionati.
- 5) Combinazione dei risultati dei singoli studi, che devono essere simili per caratteristiche e senza eterogeneità significativa, attraverso metodi statistici. Questa operazione viene detta "*pooling*" ed è rappresentata graficamente tramite il "*forest plot*".

- 6) Interpretazione dei risultati della meta-analisi considerando la presenza di eventuale eterogeneità tra i vari studi e l'impatto del "pooling".

B. Rappresentazione grafica

I risultati delle meta-analisi possono essere rappresentati tramite un grafico detto *forest plot*, utilizzato per visualizzare in modo chiaro ed esaustivo i risultati di più studi inclusi nell'analisi. Questo tipo di grafico fornisce infatti una rappresentazione visiva dei risultati dei singoli studi, nonché della stima complessiva dell'effetto del trattamento o dell'intervento preso in esame, risultato della media pesata condotta dalla meta-analisi.

La colonna di sinistra del forest plot elenca gli studi inclusi, spesso in ordine cronologico, mentre la colonna di destra riporta i risultati derivati dalla stima dell'effetto di ogni studio. La linea verticale al centro rappresenta il valore zero, ovvero l'assenza di effetto del trattamento o dell'intervento studiato, e divide il grafico in due zone, trattamento e controllo. Per convenzione, le stime di effetto che favoriscono il trattamento sperimentale si posizionano a sinistra della linea verticale centrale, mentre quelle che favoriscono il trattamento standard (controllo) si trovano a destra. Quindi, semplicemente osservando in quale parte del grafico è posizionato uno studio, è possibile capirne gli esiti.

Ogni studio viene rappresentato da un punto o da una figura geometrica, generalmente un rettangolo, che indica la stima dell'effetto per quello studio. La dimensione del rettangolo è proporzionale al peso dell'effetto dello studio nella meta-analisi complessiva, che generalmente dipende dalla dimensione del campione dello studio. Le linee orizzontali su cui si posizionano i rettangoli rappresentano gli intervalli di confidenza relativi a ciascuna stima. Questi intervalli indicano la precisione delle stime: intervalli più corti indicano stime più precise.

La stima aggregata, risultato della meta-analisi, è indicata da un diamante alla base del grafico. Il centro del diamante rappresenta l'effetto medio combinato degli studi, mentre le estremità orizzontali del diamante rappresentano l'intervallo di confidenza dell'effetto complessivo.

Quando la linea dello studio, ovvero il suo intervallo di confidenza, tocca o attraversa la linea perpendicolare del "nessun effetto" il risultato, per convenzione, non viene ritenuto statisticamente significativo. Lo stesso vale per il risultato della meta-analisi: se il diamante si colloca sulla linea verticale significa che la meta-analisi non ha trovato alcun effetto significativo nella variabile studiata.

Se la maggior parte dei risultati e l'effetto complessivo risultante dalla meta-analisi si trovano sul lato sinistro della linea di nessun effetto si può concludere che il trattamento è efficace, se invece si trovano sul lato destro esso è inefficace/nocivo. [8]

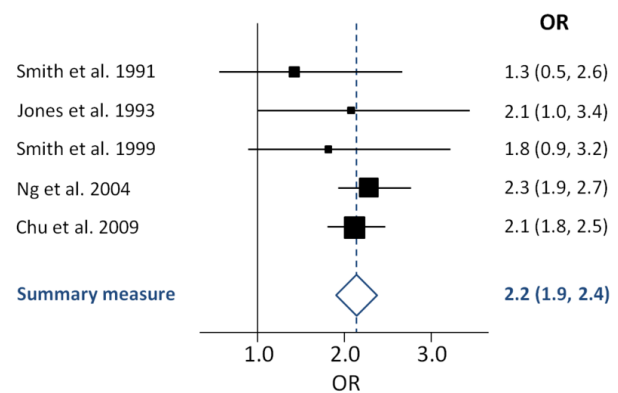


Fig. 1. Esempio di un *forest plot*.

IV. EFFECT SIZE E METODI DI AGGREGAZIONE

Il risultato della meta-analisi, chiamato anche "effect size" (ES), rappresenta la misura quantitativa dell'effetto di interesse che viene calcolata aggregando i risultati dei vari studi inclusi. In altre parole, l'effect size indica la media ponderata dei singoli effetti di tutti gli studi presi in considerazione dalla meta-analisi.

L'effect size può essere espresso in diverse unità di misura a seconda del tipo di dati e del fenomeno di interesse. Ad esempio, se si sta studiando l'efficacia di un trattamento su una misura continua, come la pressione sanguigna, l'effect size potrebbe essere rappresentato dalla differenza media standardizzata (SMD) tra il gruppo trattato e il gruppo di controllo. Se invece si sta studiando l'associazione tra due variabili, come l'abitudine al fumo e il rischio di sviluppare una malattia, l'effect size potrebbe essere rappresentato dal rapporto di rischio (RR) o dall'odds ratio (OR). [3]

L'effect size consente quindi agli analisti di combinare e sintetizzare i risultati degli studi inclusi in un'unica stima complessiva, tenendo conto della variabilità tra gli studi. Questo aiuta a ottenere una visione più chiara e globale dell'effetto del trattamento o dell'associazione tra le variabili considerate, consentendo agli studiosi di trarre conclusioni più affidabili e generalizzabili.

Tuttavia, il meccanismo utilizzato per assegnare i pesi nella media ponderata, e di conseguenza anche il significato dell'effetto riassuntivo, dipendono dalle ipotesi fatte sugli effect size dei singoli studi presi in considerazione.

Per combinare i risultati dei vari studi si possono utilizzare due diversi approcci, che si distinguono per la modalità di assegnazione dei pesi a ciascun studio:

- Modello ad effetti fissi, dove si considera la variabilità entro gli studi;
- Modello ad effetti casuali, dove si considera la variabilità entro gli studi e tra gli studi.

La scelta tra il modello a effetti fissi e quello a effetti casuali nella meta-analisi riveste un'importanza fondamentale nel processo di combinazione dei risultati degli studi e nella stima dell'effetto complessivo di un trattamento o di un inter-

vento. Entrambi i modelli offrono vantaggi e possono essere applicati in diverse situazioni, ma è cruciale comprendere le loro differenze e le relative implicazioni.

A. Modello a effetti fissi

Il modello a effetti fissi si basa sull'ipotesi che il vero effetto del trattamento è uguale in tutti gli studi considerati nella meta-analisi. In pratica, ciò significa che ogni studio offre una stima di uno stesso parametro e che le differenze osservate tra gli effetti nei singoli studi sono dovute solo ad errori casuali. Quindi questo modello considera la variabilità solo entro gli studi ed è appropriato quando si presuppone una omogeneità degli effetti tra gli studi. Offre maggiore validità, precisione e potenza statistica rispetto al modello a effetti casuali. Infatti, è importante sottolineare che il modello a effetti fissi può essere utile quando si desidera ottenere una stima più precisa dell'effetto di un trattamento.

In un modello a effetti fissi, l'effect size complessivo viene calcolato raggruppando le singole stime di effetto dei vari studi, pesate in base all'inverso della loro varianza. In questo modo si tiene conto del grado di incertezza legato ai risultati di ogni studio.

Quindi il peso assegnato all'effetto stimato $\hat{\theta}_i$ dello studio i -esimo è pari a:

$$w_i = \frac{1}{\sigma_i^2} \quad (1)$$

L'effetto combinato ($\hat{\theta}$), risultato della meta-analisi, è la media ponderata degli effetti stimati nei singoli studi:

$$\hat{\theta} = \frac{\sum_{i=1}^k w_i \hat{\theta}_i}{\sum_{i=1}^k w_i} \quad (2)$$

dove k è il numero totale di studi inclusi nella meta-analisi.

La varianza dell'effetto combinato è pari a:

$$\sigma_{\hat{\theta}}^2 = \frac{1}{\sum_{i=1}^k w_i} \quad (3)$$

Nel metodo a effetti fissi essa riflette l'incertezza associata alla stima dell'effetto complessivo, tenendo conto della precisione della stima di ciascuno studio.

Intervallo di confidenza (del 95%) dell'effect size complessivo:

$$IC = \hat{\theta} \pm 1,96 \times SE(\hat{\theta}) \quad (4)$$

dove $SE(\hat{\theta})$ è l'errore standard dell'effect size complessivo, pari alla radice quadrata della sua varianza. [4] [7]

B. Modello a effetti casuali

A differenza del modello a effetti fissi, il modello a effetti casuali presuppone che ogni studio abbia un effetto del trattamento che può variare da studio a studio. In questo modello quindi, la variabilità è considerata sia entro che tra gli studi inclusi nella meta-analisi.

Quindi l'effect size di ogni studio viene pesato considerando non solo la varianza del singolo studio, ma anche una misura

della eterogeneità tra gli studi. In questo modo si tiene conto non solo della variabilità casuale, ma anche dell'eterogeneità tra gli studi.

Il modello a effetti casuali può essere particolarmente utile quando si ritiene che gli studi considerati nella meta-analisi siano eterogenei e che gli effetti del trattamento possano variare tra i diversi contesti o popolazioni di studio.

In un modello a effetti casuali il peso w_i di ciascuno studio tiene conto sia della varianza dell'effetto stimato (σ_i^2) che della varianza tra gli studi (τ^2):

$$w_i = \frac{1}{\sigma_i^2 + \tau^2} \quad (5)$$

Quindi la varianza totale per uno studio è la somma della varianza intra-studio (*within*) e della varianza tra studi (*between*).

La varianza tra i vari studi, chiamata *tau-squared*, è così calcolata:

$$\hat{\tau}^2 = \frac{Q - (k - 1)}{C} \quad (6)$$

dove Q è la statistica Q di Cochran che quantifica il grado di eterogeneità tra gli studi, mentre C è pari a:

$$C = \sum_{i=1}^k w_i - \frac{\sum_{i=1}^k w_i^2}{\sum_{i=1}^k w_i} \quad (7)$$

L'effetto combinato ($\hat{\theta}$), risultato della meta-analisi, è la media ponderata degli effetti stimati nei singoli studi:

$$\hat{\theta} = \frac{\sum_{i=1}^k w_i \hat{\theta}_i}{\sum_{i=1}^k w_i} \quad (8)$$

dove k è il numero totale di studi inclusi nella meta-analisi.

La varianza dell'effetto combinato è pari a:

$$\sigma_{\hat{\theta}}^2 = \frac{1}{\sum_{i=1}^k w_i} \quad (9)$$

Nel metodo a effetti casuali essa tiene conto sia della varianza intra-studio (σ_i^2) che della varianza inter-studio (τ^2).

Intervallo di confidenza (del 95%) dell'effect size complessivo:

$$IC = \hat{\theta} \pm 1,96 \times SE(\hat{\theta}) \quad (10)$$

dove $SE(\hat{\theta})$ è l'errore standard dell'effect size complessivo, pari alla radice quadrata della sua varianza. [4] [7]

V. LIMITI DELLE META-ANALISI

Le meta-analisi rappresentano un potente strumento per sintetizzare e analizzare i dati provenienti da diversi studi su un determinato argomento. Tuttavia, come ogni metodologia di ricerca, le meta-analisi presentano anche dei limiti che è importante tenere in considerazione nel momento in cui bisogna interpretare i risultati e trarre conclusioni.

A. Selection bias

Quando il campione selezionato per uno studio non riflette adeguatamente la popolazione di riferimento si verifica una distorsione, detta *selection bias* o bias di selezione. Questo tipo di bias può influenzare i risultati dello studio e compromettere la validità delle conclusioni.

Il selection bias si manifesta attraverso una serie di fattori, tra cui i criteri di inclusione dei partecipanti agli studi, l'ampiezza e la qualità degli studi condotti. [6]

I criteri di inclusione dei partecipanti agli studi giocano un ruolo fondamentale nel determinare chi sarà incluso nello studio e chi sarà escluso. Tuttavia, se questi criteri sono troppo stretti o selettivi, potrebbero portare a una rappresentazione distorta della popolazione di interesse, escludendo sottogruppi significativi e compromettendo l'affidabilità dei risultati, in quanto non adeguatamente generalizzati.

Inoltre, l'ampiezza degli studi, cioè la dimensione del campione o il numero di partecipanti inclusi, può influenzare significativamente la validità dei risultati. Studi con campioni di dimensioni eccessivamente piccole potrebbero non essere in grado di catturare la varietà e la complessità della popolazione di riferimento, portando a conclusioni limitate o non rappresentative.

Infine, la qualità degli studi, inclusa la metodologia utilizzata e la validità dei dati raccolti, gioca un ruolo critico nella determinazione della credibilità e dell'affidabilità dei risultati. Studi di scarsa qualità possono introdurre distorsioni nei dati e influenzare negativamente le conclusioni dello studio.

B. Publication bias

Un altro limite della meta-analisi è il cosiddetto *publication bias*, dovuto al fatto che la mole di informazioni e studi inclusi nell'analisi non sono mai completamente esaurienti. Infatti, molti studi purtroppo non possono essere considerati perché non pubblicati, spesso accantonati perché non riportano risultati significativi.

C'è inoltre una tendenza alla maggiore facilità di pubblicazione per gli studi con esiti positivi o significativi, mentre gli studi con risultati negativi o non significativi, soprattutto se di dimensioni ridotte e non conclusivi, rischiano di non essere accettati per la pubblicazione con la stessa frequenza. Questo fenomeno crea un rischio concreto di sovrastimare l'effetto di un trattamento o di un intervento.

Il publication bias si manifesta inoltre nel fatto che articoli in lingua diversa dall'inglese hanno minori probabilità di essere inclusi in meta-analisi.

La conseguenza diretta di ciò è una distorsione delle conclusioni della ricerca e una percezione ingannevole dell'efficacia o dell'associazione di un trattamento o di un intervento. [1] [2]

Uno strumento utile per valutare l'eventuale presenza della publication bias è il *funnel plot*. In questo grafico, ciascun punto corrisponde a uno studio, l'asse delle ascisse mostra la misura dell'effetto mentre l'asse delle ordinate indica la dimensione o la precisione degli studi.

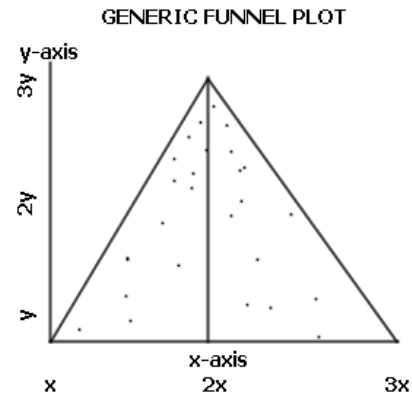


Fig. 2. Esempio di un *funnel plot* che non mostra publication bias.

In assenza di publication bias, i punti che rappresentano gli studi dovrebbero essere distribuiti simmetricamente attorno all'effetto medio. Gli studi con campioni grandi, più precisi, si trovano in alto e si concentrano vicino all'effetto medio, mentre quelli con campioni più piccoli, meno precisi, sono più sparsi nella parte bassa del grafico, formando una figura simile a un imbuto rovesciato.

Quando gli studi sono distribuiti in modo simmetrico, è molto probabile che non ci sia bias di pubblicazione; una distribuzione asimmetrica degli studi ne indica invece la presenza. Tipicamente, questa asimmetria si manifesta nella parte bassa del grafico, dove mancano studi di piccole dimensioni con risultati non significativi o negativi. [1] [2]

C. Eterogeneità

Quando si conduce una meta-analisi è molto importante valutare se i vari studi presi in esame differiscono tra loro significativamente. La differenza presente tra i vari studi si definisce eterogeneità e può derivare da diversi fattori come, ad esempio, le differenze nella popolazione di studio, nel disegno dello studio, nell'implementazione dell'intervento o nelle misure di outcome utilizzate.

L'eterogeneità può influenzare la validità e l'affidabilità dei risultati della meta-analisi, poiché può rendere difficile la combinazione dei dati provenienti dai vari studi. Pertanto, è importante stimare l'eterogeneità e il suo impatto sui risultati per garantire che le conclusioni finali tratte dalla meta-analisi siano affidabili e generalizzabili.

Per affrontare questa problematica si possono utilizzare metodi statistici appropriati, come il modello a effetti fissi o quello a effetti casuali che, durante l'aggregazione dei dati, tengono conto delle differenze sistematiche tra i vari studi e permettono di ottenere una stima accurata e rappresentativa dell'effetto complessivo dell'intervento.

Per valutare l'eterogeneità tra gli studi inclusi in una meta-analisi viene comunemente utilizzato il test Q di Cochran, il quale si basa sulla statistica chi-quadro.

L'ipotesi nulla (H_0) del test afferma che gli studi si basano su dati provenienti dalla stessa popolazione, implicando l'assenza

di eterogeneità significativa tra di essi. Al contrario, l'ipotesi alternativa (H1) suggerisce che gli studi presentino una tale eterogeneità da indicare che provengono da popolazioni differenti, manifestando variazioni significative negli outcome. [6]

La statistica Q è così calcolata:

$$Q = \sum_{i=1}^k w_i (\hat{\theta}_i - \hat{\theta})^2 \sim \chi^2 \quad (11)$$

dove k è il numero di studi inclusi nella meta-analisi, w_i è il peso attribuito a ciascuna stima dell'effetto, $\hat{\theta}_i$ è la stima dell'effetto nello studio i e $\hat{\theta}$ è l'effetto combinato, risultato della meta-analisi.

La statistica Q segue una distribuzione chi-quadro con $k - 1$ gradi di libertà sotto l'ipotesi nulla di omogeneità degli effetti tra gli studi. Per bassi valori di p -value (generalmente 0.05) calcolati per questo test, si rigetta l'ipotesi nulla di omogeneità e si conclude che vi è evidenza di eterogeneità tra gli studi. Se il test Q suggerisse la presenza di eterogeneità, potrebbe essere appropriato utilizzare un modello a effetti casuali anziché uno a effetti fissi per stimare l'effetto complessivo dell'intervento o dell'esposizione in esame.

Per poter quantificare l'eterogeneità vengono impiegate diverse misure, tra cui l'indice di eterogeneità di Higgins I^2 . Esso è un'importante metrica che descrive la percentuale di variazione totale tra i risultati degli studi attribuibile all'eterogeneità piuttosto che al caso.

La formula per calcolare l' I^2 è la seguente:

$$I^2 = \frac{Q - df}{Q} \times 100 \quad (12)$$

dove Q è la statistica del test Q di Cochran, che misura l'eterogeneità tra gli studi, mentre df è il numero di gradi di libertà del test Q , calcolato come il numero di studi inclusi nella meta-analisi meno uno.

Un valore dell' I^2 pari a zero indica che non vi è alcuna eterogeneità tra gli studi, mentre valori più alti indicano una maggiore variazione tra di essi. Tipicamente, valori intorno al 25 – 50% sono considerati moderati, mentre valori superiori al 50% indicano un'eterogeneità considerevole. [4] [5] [6]

VI. CONCLUSIONI

In conclusione, la meta-analisi rappresenta una metodologia importantissima nel panorama della ricerca scientifica, in quanto consente di combinare i risultati di vari studi indipendenti con l'obiettivo di ottenere stime più precise e affidabili degli effetti di trattamenti o delle associazioni tra variabili rispetto a quelle ottenibili dai singoli studi.

La meta-analisi ha applicazioni pratiche significative in numerosi campi, come ad esempio quello della medicina, delle scienze sociali e dell'economia. Inoltre, nell'era dei *big data* e dei crescenti risultati della ricerca, la meta-analisi offre un approccio strategico per sfruttare la mole di dati riportata da tutti questi molteplici studi.

Nonostante i suoi vari pregi, come qualsiasi altra metodologia, la meta-analisi non è priva di limiti. Essa richiede infatti un'attenzione particolare alla valutazione e gestione dell'eterogeneità tra gli studi e dei vari possibili bias. La corretta applicazione dei metodi di aggregazione, l'identificazione dell'eterogeneità e dei potenziali bias di pubblicazione, di selezione e di tutte le altre fonti di distorsione sono fondamentali per ottenere risultati più accurati e affidabili.

In futuro, l'evoluzione delle tecniche di meta-analisi continuerà a migliorare la gestione dell'eterogeneità e la riduzione dei bias. L'uso crescente di metodi di *machine learning* e *big data* può potenziare ulteriormente la capacità di integrare grandi volumi di informazioni e di identificare pattern nascosti nei dati.

In conclusione, la meta-analisi rappresenta una metodologia fondamentale nella ricerca moderna, offrendo la possibilità di sintetizzare e integrare i risultati di studi indipendenti per ottenere conclusioni più solide e affidabili. Tuttavia, il successo di una meta-analisi dipende dalla rigorosità metodologica con cui viene condotta e con cui vengono gestiti i suoi limiti, ovvero eterogeneità e bias. Con il continuo sviluppo delle tecniche statistiche e l'integrazione di nuove tecnologie, la meta-analisi continuerà a giocare un ruolo cruciale nella ricerca scientifica e nella conoscenza in numerosi ambiti.

REFERENCES

- [1] D'Arrigo, G., Provenzano, F., Torino, C., Zoccali, C. & Tripepi, G. [Meta-analysis].. *Giornale Italiano Di Nefrologia : Organo Ufficiale Della Società Italiana Di Nefrologia*. 28 pp. 531-6 (2011,9)
- [2] Stura, I., Alemanni, A. & Migliaretti, G. Guida pratica alla stesura di una metanalisi clinica. *Journal Of Biomedical Practitioners*. 4 (2020)
- [3] Sistematica, R. Meta-analisi. (Revista,2024)
- [4] Borenstein, M., Hedges, L., Higgins, J. & Rothstein, H. Introduction to meta-analysis. (John Wiley & Sons, 2021)
- [5] Haidich, A. Meta-analysis in medical research. *Hippokratia*. 14, 29 (2010)
- [6] Marabelli, M. Gli studi di meta-analisi. (2015), Recuperato da <https://laboratoristatistica.wordpress.com/wp-content/uploads/2014/09/meta-analisi.pdf>
- [7] Borenstein, M., Hedges, L., Higgins, J. & Rothstein, H. A basic introduction to fixed-effect and random-effects models for meta-analysis. *Research Synthesis Methods*. 1, 97-111 (2010)
- [8] Sala, V., Moja, L., Moschetti, I., Bidoli, S., Pistotti, V. & Liberati, A. Revisioni sistematiche-Breve guida all'uso. *Centro Cochrane Italiano*. 6 pp. 1-6 (2006)