

Mindfulness e marcatori dello stress: uno studio di meta-analisi

Discussione relazione finale



Federica Belardinelli

Corso di Laurea Triennale in Statistica per le Tecnologie e le Scienze

Relatore

Prof. Annamaria Guolo

A.A. 2024/2025

Lo stress è un **fattore di rischio** psicologico e fisiologico.

- **Psicologico:** favorisce ansia e depressione
- **Fisiologico:** attiva il sistema nervoso simpatico (SNS) e l'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA).

Definizione di mindfulness

Insieme di **pratiche mentali** per migliorare le capacità psicologiche dell'individuo, come l'autoregolamentazione emotiva e attenzionale.

- **FA:** attenzione focalizzata (es. respiro).
- **OM:** monitoraggio aperto di pensieri/sensazioni senza giudizio.
- **AST:** trascendimento spontaneo dell'attività mentale.

Studio di riferimento e focus della tesi

Studio di riferimento

Pascoe et al. (2017): meta-analisi di 45 RCT sui marcatori dello stress.

Focus della tesi

Analisi approfondita di tre indicatori principali:

- Cortisolo
- Pressione arteriosa sistolica (SBP)
- Pressione arteriosa diastolica (DBP)

Cos'è la meta-analisi

Definizione

La **meta-analisi**, introdotta da **Gene V. Glass** negli anni '70, viene definita come “**analisi delle analisi**”.

- Combina i risultati di studi indipendenti già condotti.
- Fornisce una stima unica, più precisa e affidabile.

Modelli a effetti fissi e a effetti casuali

Effetti fissi (FE)

$$Y_i = \beta + \varepsilon_i, \quad \varepsilon_i \sim \mathcal{N}(0, \sigma_i^2)$$

Tutti gli studi stimano la stessa vera misura d'effetto.

Effetti casuali (RE)

$$Y_i = \beta_i + \varepsilon_i, \quad \beta_i = \beta + \eta_i$$

$\varepsilon_i \sim \mathcal{N}(0, \sigma_i^2), \quad \eta_i \sim \mathcal{N}(0, \tau^2)$
La vera misura d'effetto può variare tra studi (varianza τ^2).

Metodi di stima

Contesto: si presentano i metodi di stima utilizzati nella tesi. Sono tutti relativi al **modello a effetti casuali**, poiché nella pratica è sempre presente eterogeneità tra studi.

Obiettivi principali:

- stimare l'effetto medio β
- stimare la varianza tra studi τ^2

Metodo tradizionale: DerSimonian e Laird

$$\hat{\beta}_{DL} = \frac{\sum_{i=1}^n \hat{w}_i Y_i}{\sum_{i=1}^n \hat{w}_i}, \quad \hat{w}_i = \frac{1}{\sigma_i^2 + \hat{\tau}^2}$$

$$\hat{\tau}_{DL}^2 = \max \left\{ 0, \frac{Q - (n - 1)}{\sum_{i=1}^n w_i - \sum_{i=1}^n w_i^2 / \sum_{i=1}^n w_i} \right\}, \quad w_i = \frac{1}{\sigma_i^2}$$

Nota: semplice e veloce, ma presenta limitazioni.

Metodi avanzati



Tiene conto dell'incertezza nella stima dell'eterogeneità racchiusa dal parametro τ^2 .

$$\ell(\beta, \tau^2; y_1, \dots, y_n) = -\frac{1}{2} \sum_{i=1}^n \log(\tau^2 + \sigma_i^2) - \frac{1}{2} \sum_{i=1}^n \frac{(y_i - \beta)^2}{\tau^2 + \sigma_i^2}$$

Metodi avanzati



Riduce il *bias negativo* associato alla stima di massima verosimiglianza di τ^2 ottenuta con la massima verosimiglianza.

$$\ell_{REML}(\tau^2) = -\frac{1}{2} \sum_{i=1}^n \log(\sigma_i^2 + \tau^2) - \frac{1}{2} \sum_{i=1}^n \log \frac{1}{(\sigma_i^2 + \tau^2)} - \frac{1}{2} \sum_{i=1}^n \frac{r_i^2}{\sigma_i^2 + \tau^2}$$

Metodi avanzati



Si tratta di una correzione applicabile alla radice con segno del log-rapporto di verosimiglianza $r_P(\beta)$. Si rivela utile quando il numero di studi è ridotto.

$$\bar{r}_P(\beta) = r_P(\beta) + \frac{1}{r_P(\beta)} \log \frac{\bar{u}(\beta)}{r_P(\beta)}$$

Eterogeneità tra studi

Strumenti principali:

① Test Q di Cochran

$$Q = \sum_{i=1}^n (Y_i - \hat{\beta}_{FE})^2 w_i, \quad \hat{\beta}_{FE} = \frac{\sum_{i=1}^n w_i Y_i}{\sum_{i=1}^n w_i}$$

② Indice I^2

$$I^2 = \max\left(0, \frac{Q - (n - 1)}{Q}\right) \times 100\%$$

③ Indice H^2

$$H^2 = \frac{Q}{n - 1}$$

Meta-regressione a effetti casuali

Modello:

$$Y_i = \beta_0 + \beta_1 x_{i1} + \cdots + \beta_p x_{ip} + u_i + \varepsilon_i, \quad \varepsilon_i \sim N(0, \sigma_i^2), \quad u_i \sim N(0, \tau^2)$$

Test Q_M : per verificare l'ipotesi secondo cui i moderatori non spiegano eterogeneità.

$$Q_M = \hat{\boldsymbol{\beta}}^T \text{Var}(\hat{\boldsymbol{\beta}})^{-1} \hat{\boldsymbol{\beta}}$$

Meta-analisi multivariata

Modello:

$$\mathbf{Y}_i \sim \mathcal{N}_m(\boldsymbol{\beta}, \Sigma_i + \Psi)$$

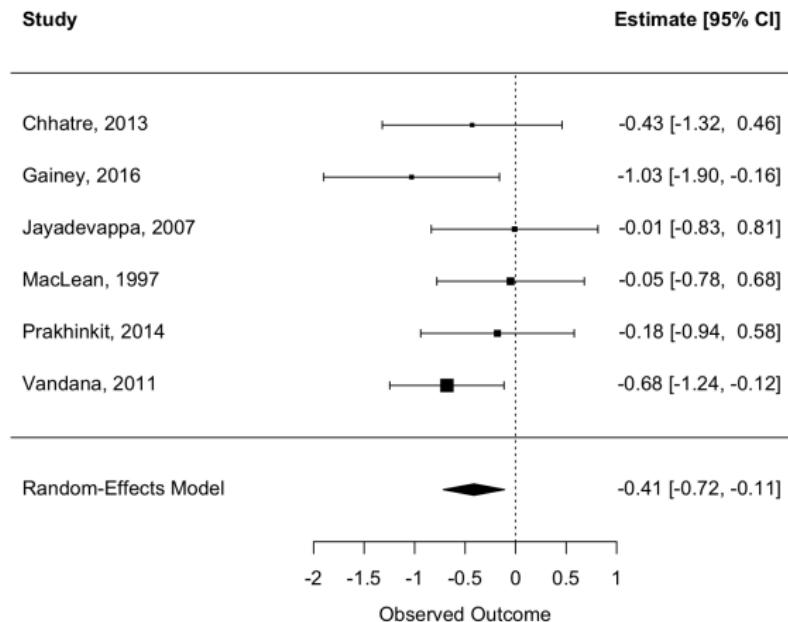
Vantaggi:

- Tiene conto delle **correlazioni** tra effetti.
- Fornisce stime più **efficienti** e inferenza più **corretta**.

Impostazione delle analisi

- Gli outcome (cortisolo, SBP, DBP) sono espressi come:
 - **Differenza media (MD)** tra gruppo mindfulness e controllo,
 - **Differenza media standardizzata SMD** se le scale di misura differiscono.
- Le analisi sono condotte con **modelli a effetti casuali**.
- Livello di significatività adottato: $\alpha = 0.05$.

Cortisolo — forest plot



Cortisolo — modello a effetti casuali

Metodo	$\hat{\beta}$	s.e.	z	p-value	ci.lb	ci.ub
DL	-0.412	0.156	-2.650	0.008	-0.718	-0.107
ML	-0.413	0.155	-2.657	0.008	-0.717	-0.108
REML	-0.412	0.157	-2.618	0.009	-0.720	-0.103

Table: Stima puntuale dell'effetto medio, deviazione standard, valore z della statistica test alla Wald, p-value, estremo inferiore ed estremo superiore dell'intervallo di confidenza del modello a effetti casuali adattato con i metodi DL, ML, REML.

Skovgaard: -1.824, $p = 0.068$.

Cortisolo — eterogeneità

Metodo	I^2	H^2	$\hat{\tau}^2$	ci.lb	ci.ub
DL	0.38%	1.00	≈ 0	0.000	0.792
ML	0.00%	1.00	≈ 0	0.000	0.361
REML	2.15%	1.02	≈ 0	0.000	0.571

Table: Statistiche di eterogeneità I^2 e H^2 , stima puntuale di τ^2 , estremo inferiore ed estremo superiore dell'intervallo di confidenza per τ^2 calcolati con i metodi DL, ML e REML.

Test Q : 5.019, $p = 0.414$.

Meta-regressione (modello a effetti casuali)

- Moderatore: tipologia di mindfulness (FA, AST).
- Test alla Wald: -1.508 , $p = 0.132$.
- Risultati identici con DL, ML, REML.
- **Skovgaard:** -1.323 , $p = 0.186$.

Scelta del modello e del metodo

- In tutti i casi si adotta il modello a **effetti casuali**.
- Confronto **AIC**: ML = 8.755, REML = 8.848.
- Metodo finale: **ML** (AIC più basso).

Cortisolo — analisi diagnostiche

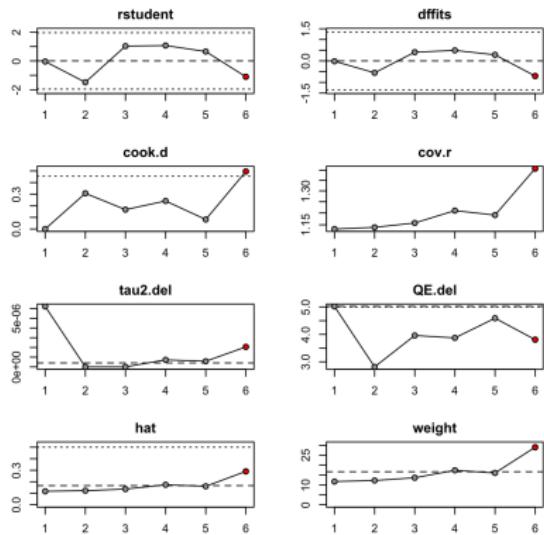


Figure: Grafico dei punti influenti.

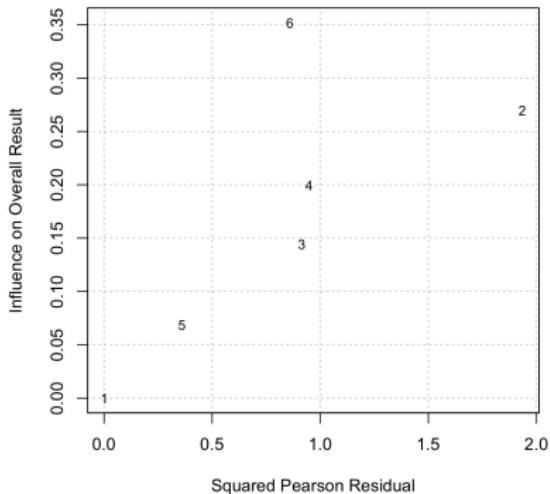
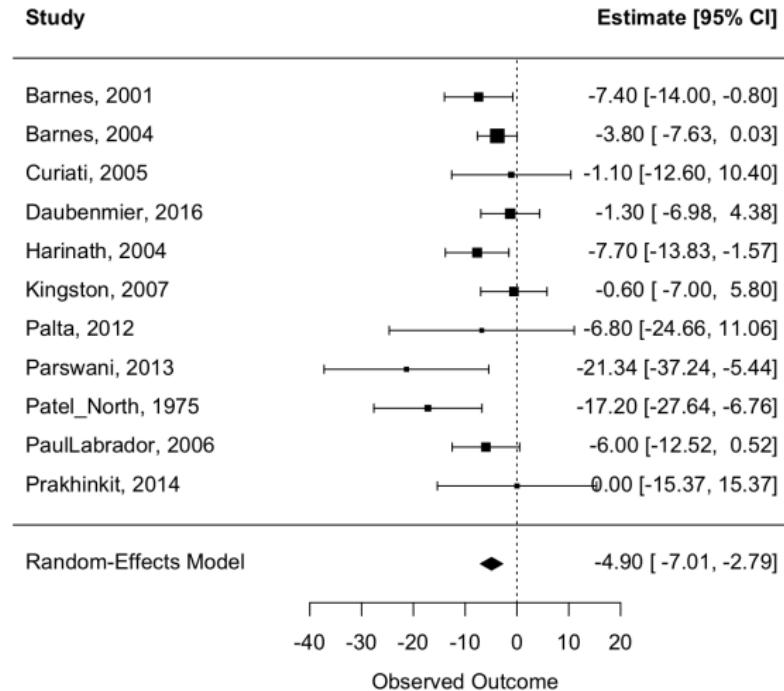


Figure: Baujat plot.

SBP — forest plot



SBP — modello a effetti casuali

Metodo	$\hat{\beta}$	s.e.	z	p-value	ci.lb	ci.ub
DL	-5.372	1.467	-3.662	< 0.001	-8.247	-2.497
ML	-4.903	1.076	-4.555	< 0.001	-7.012	-2.793
REML	-5.181	1.291	-4.013	< 0.001	-7.711	-2.651

Table: Stima puntuale dell'effetto medio, deviazione standard, valore z della statistica test alla Wald, p-value, estremo inferiore ed estremo superiore dell'intervallo di confidenza del modello a effetti casuali adattato con i metodi DL, ML, REML.

Skovgaard: -2.560, $p = 0.011$.

SBP — eterogeneità

Metodo	I^2	H^2	$\hat{\tau}^2$	ci.lb	ci.ub
DL	34.85%	1.53	7.933	0.000	> 100.000
ML	0.00%	1.00	≈ 0	0.000	37.693
REML	20.37%	1.26	3.535	0.000	55.642

Table: Statistiche di eterogeneità I^2 e H^2 , stima puntuale di τ^2 , estremo inferiore ed estremo superiore dell'intervallo di confidenza per τ^2 calcolati con i metodi DL, ML e REML.

Test Q: 15.349, $p = 0.120$.

Meta-regressione (modello a effetti casuali)

- Moderatore: tipologia di mindfulness (FA, OM, AST).
- Risultati del test Q_M per diversi metodi:

Metodo	Q_M	p-value
DL	2.636	0.268
ML	4.148	0.126
REML	4.148	0.126

Table: Test Q_M e p-value per i metodi DL, ML, REML.

Scelta del modello e del metodo

- In tutti i casi si adotta il modello a **effetti casuali**.
- Confronto AIC: ML = 72.122, REML = 67.570.
- Metodo finale: **REML** (AIC più basso).

SBP — analisi diagnostiche

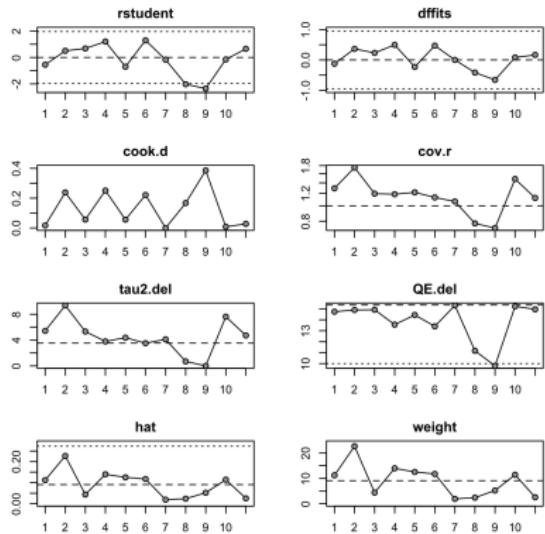


Figure: Grafico dei punti influenti.

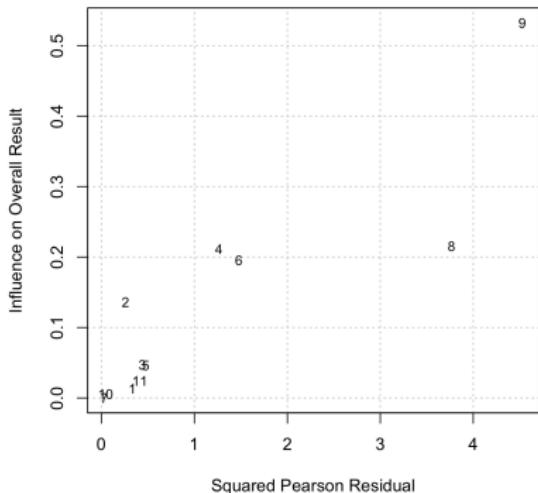
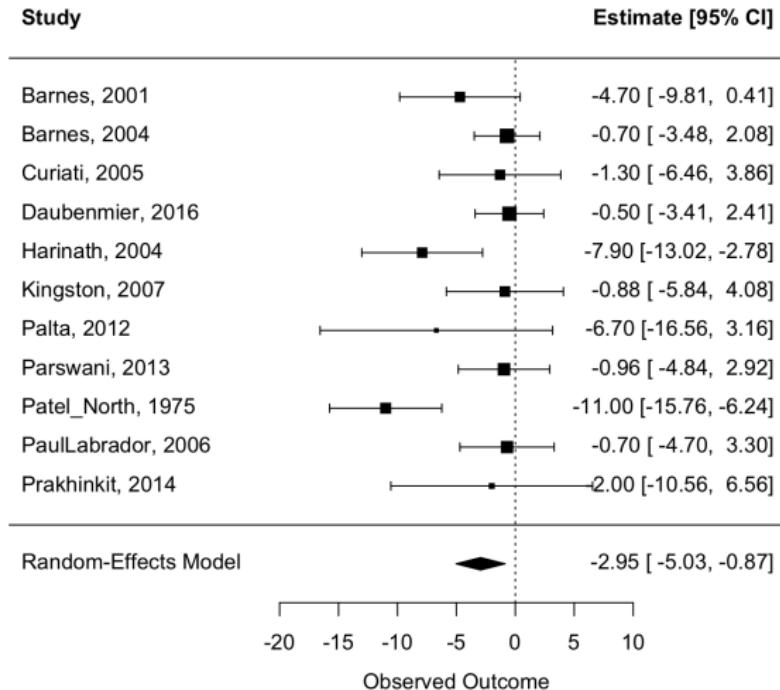


Figure: Baujat plot.

DBP — forest plot



DBP — modello a effetti casuali

Metodo	$\hat{\beta}$	s.e.	z	p-value	ci.lb	ci.ub
DL	-2.958	1.076	-2.748	0.006	-5.068	-0.849
ML	-2.946	1.061	-2.778	0.005	-5.025	-0.867
REML	-2.989	1.121	-2.666	0.008	-5.187	-0.792

Table: Stima puntuale dell'effetto medio, deviazione standard, valore z della statistica test alla Wald, p-value, estremo inferiore ed estremo superiore dell'intervallo di confidenza del modello a effetti casuali adattato con i metodi DL, ML, REML.

Skovgaard: -2.328, $p = 0.020$.

DBP — eterogeneità

Metodo	I^2	H^2	$\hat{\tau}^2$	ci.lb	ci.ub
DL	57.11%	2.33	6.662	0.697	33.997
ML	55.85%	2.27	6.329	0.143	26.790
REML	60.47%	2.53	7.653	0.579	32.384

Table: Statistiche di eterogeneità I^2 e H^2 , stima puntuale di τ^2 , estremo inferiore ed estremo superiore dell'intervallo di confidenza per τ^2 calcolati con i metodi DL, ML e REML.

Test Q : 23.316, $p = 0.010$.

Meta-regressione (modello a effetti casuali)

- Moderatore: tipologia di mindfulness (FA, OM, AST).
- Risultati del test Q_M per diversi metodi:

Metodo	Q_M	p-value
DL	3.567	0.168
ML	5.627	0.060
REML	3.320	0.190

Table: Test Q_M e p-value per i metodi DL, ML, REML.

Scelta del modello e del metodo

- In tutti i casi si adotta il modello a **effetti casuali**.
- Confronto AIC: ML = 63.230, REML = 58.821.
- Metodo finale: **REML** (AIC più basso).

DBP — analisi diagnostiche

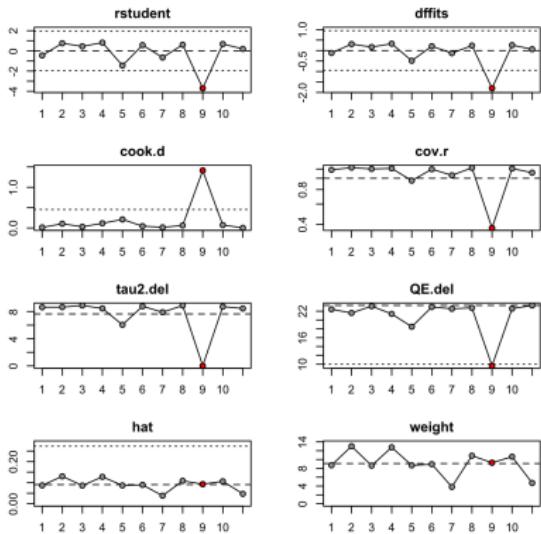


Figure: Grafico dei punti influenti.

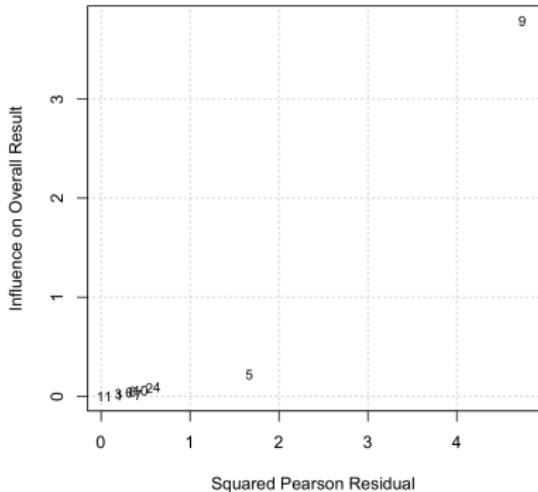


Figure: Baujat plot.

Meta-analisi multivariata

- Analisi congiunta di **SBP** e **DBP**.
- Modello a **effetti casuali multivariato**, stimato con ML e REML.

Metodo	Variabile	$\hat{\beta}$	s.e.	z	p-value	ci.lb	ci.ub
ML	<i>SBP</i>	−6.919	2.060	−3.359	< 0.001	−10.956	−2.882
	<i>DBP</i>	−3.343	1.411	−2.369	0.018	−6.110	−0.577
REML	<i>SBP</i>	−6.912	2.155	−3.208	0.001	−11.135	−2.689
	<i>DBP</i>	−3.358	1.451	−2.314	0.021	−6.202	−0.514

Table: Stime puntuali degli effetti medi relativi alle variabili *SBP* e *DBP*, deviazioni standard, valore z della statistica test alla Wald, p-value, estremo inferiore ed estremo superiore dell'intervallo di confidenza nel modello a effetti casuali adattato con i metodi ML e REML.

- Risultati coerenti con gli univariati.

Eterogeneità (multivariata)

- **Indice I^2** (identico con ML, REML): 82.1%.
- **Test Q** : 111.863, $p < 0.001$.

Meta-regressione multivariata e scelta del modello finale

Meta-regressione multivariata (**modello a effetti casuali**)

- Moderatore: tipologia di mindfulness (FA, OM, AST).
- **ML:** LR test = 3.475, $p = 0.482$.
- **REML:** Wald = 3.300, $p = 0.510$.

Scelta del modello e del metodo

- In tutti i casi si adotta il modello a **effetti casuali**.
- Confronto AIC: ML = 140.882, REML = 122.285.
- Metodo finale: **REML** (AIC più basso).

Possibili sviluppi futuri

- Ampliare il numero di studi disponibili nelle meta-analisi.
- Sviluppare e perfezionare gli approcci **multivariati**.
- Estendere le analisi includendo la verifica del **publication bias**.

Riferimenti bibliografici

-  Baujat, B., Mahé, C., Pignon, J. P. & Hill, C. (2002). A graphical method for exploring heterogeneity in meta-analyses: application to a meta-analysis of 65 trials. *Statistics in Medicine*, 21(18), 2641–2652.
-  Creswell, J. D. (2017). Mindfulness Interventions. *Annual Review of Psychology*, 68, 491–516.
-  DerSimonian, R. & Laird, N. (1986). Meta-analysis in clinical trials. *Controlled Clinical Trials*, 7(3), 177–188.
-  Glass, G. V. (1976). Primary, Secondary, and Meta-Analysis of Research. *Educational Researcher*, 5(10), 3–8.
-  Guolo, A. & Varin, C. (2017). Random-effects meta-analysis: The number of studies matters. *Statistical Methods in Medical Research*, 26(3), 1500–1518.
-  Hartung, J. & Knapp, G. (2001). A refined method for the meta-analysis of controlled clinical trials with binary outcome. *Statistics in Medicine*, 20(24), 3875–3889.
-  Higgins, J. P. T. & Thompson, S. G. (2002). Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Statistics in Medicine*, 21(11), 1539–1558.
-  Pascoe, M. C., Thompson, D. R., Jenkins, Z. M. & Ski, C. F. (2017). Mindfulness mediates the physiological markers of stress: Systematic review and meta-analysis. *Journal of Psychiatric Research*, 95, 156–178.
-  Tang, Y. Y., Hölzel, B. K. & Posner, M. I. (2015). The neuroscience of mindfulness meditation. *Nature Reviews Neuroscience*, 16(4), 213–225.

Grazie per l'attenzione!
