

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA
DIPARTIMENTO DI SCIENZE STATISTICHE
CORSO DI LAUREA TRIENNALE IN
STATISTICA PER L'ECONOMIA E L'IMPRESA



RELAZIONE FINALE

**Sonno e ansia negli adolescenti:
uno studio di meta-analisi**

Relatrice: Prof.ssa Annamaria Guolo
Dipartimento di Scienze Statistiche

Laureanda: Alice Baisini
Matricola N. 2110165

Anno Accademico 2025/2026

Indice

Introduzione	1
1 Sonno e ansia negli adolescenti	3
1.1 Descrizione del problema	3
1.2 Dataset di riferimento	5
2 Meta-analisi: metodi e tecniche	7
2.1 Introduzione	7
2.2 Modelli classici di meta-analisi	9
2.2.1 Modello a effetti fissi	9
2.2.2 Modello a effetti casuali	10
2.3 Principali metodi di stima	12
2.4 Valutazione dell'eterogeneità tra gli studi	16
2.4.1 Statistica Q di Cochran	17
2.4.2 Statistica I^2	17
2.4.3 Statistica H	19
2.5 Meta-regressione	20
2.6 Diagnostica del modello	22
2.6.1 Analisi dell'influenza	22
2.6.2 Analisi dei residui	24
3 Analisi dei dati	27
3.1 Descrizione del dataset	28
3.2 Analisi del dataset	30
3.2.1 Meta-analisi: modello a effetti fissi	30
3.2.2 Meta-analisi: modello a effetti casuali	36
3.2.3 Meta-regressione	39
3.2.4 Diagnostica del modello	41
3.2.5 Publication bias	45
Conclusione	47
Appendice	53

Bibliografia**61**

Introduzione

I disturbi d'ansia sono uno dei problemi legati alla salute mentale più diffusi oggi al mondo. Negli ultimi decenni si è assistito a un trend in crescita relativo la diffusione dei disturbi d'ansia: con riferimento a Yajuan et al. (2025), si è registrato un aumento del 18% nella prevalenza d'ansia dal 1990 al 2021 a livello globale. L'Organizzazione Mondiale della Sanità ha recentemente affermato che oltre un miliardo di persone nel mondo oggi soffre di un qualche disturbo mentale, con l'ansia figurante come una delle principali cause di disabilità a lungo termine. Questi numeri rendono evidente l'urgenza e la necessità di identificare i fattori di rischio modificabili su cui intervenire per arginare tale problema.

La presente tesi si basa sui dati raccolti da Zhang et al. (2026), uno studio di meta-analisi che indaga la relazione tra i disturbi del sonno e i disturbi d'ansia nella popolazione adolescente. Nell'analisi, vengono considerati quattro principali fattori del sonno: qualità, durata, insonnia ed efficienza. A partire dai dati utilizzati da Zhang et al. (2026), il presente lavoro si propone di esaminare il legame tra sonno e ansia attraverso tecniche di meta-analisi e meta-regressione, con l'obiettivo di identificare quali caratteristiche del sonno risultano più fortemente associate allo sviluppo di disturbi d'ansia negli adolescenti.

La scelta di concentrarsi sulla popolazione adolescente non è casuale. L'adolescenza, convenzionalmente definita come la fascia d'età compresa tra i 10 e i 19 anni, costituisce un periodo di particolare vulnerabilità per l'insorgenza dei disturbi d'ansia. Durante questa fase, il cervello è soggetto a profondi cambiamenti a livello neuro-evolutivo e ormonale, rendendo più facile lo sviluppo di disturbi legati all'ansia. Se non trattata, l'ansia sviluppatosi in adolescenza può condurre a gravi atti, fino a comportamenti autolesivi e ideazione suicidaria (Walter et al., 2020; Jamieson et al., 2021). Sono diversi i fattori di rischio che favoriscono lo sviluppo dell'ansia. Tra questi, Cabral & Patel (2020) hanno identificato fattori riguardanti la genetica, tratti sociodemografici, trigger

ambientali, personalità inclini all'introversione e con bassa autostima, situazioni familiari difficili, episodi di violenza e abuso subiti da piccoli. In particolare, il presente elaborato si concentra sui fattori di rischio dell'ansia modificabili, relativi alle caratteristiche del sonno. Con riferimento a Jamieson et al. (2021), i disturbi del sonno sono stati identificati come fattori di rischio significativi e modificabili per l'ansia, in particolare durante l'adolescenza.

In questo particolare periodo storico, i giovani presentano ritmi di vita frenetici e ritmi circadiani ritardati, con una conseguente deprivazione cronica del sonno sempre più progressiva. Molteplici studi riportano che una quantità di sonno ridotta è associata a un aumento dell'ansia, con effetti particolarmente pronunciati nella popolazione adolescente. (Jamieson et al., 2021; Palmer et al., 2024; Vadnie et al., 2025). Lo studio di Uccella et al. (2023) spiega come la deprivazione del sonno influenzi e possa causare una diminuzione nella connettività tra le diverse regioni di controllo della corteccia prefrontale e le aree limbiche sottostanti, indebolendo il freno che dovrebbe regolare l'attività dell'amigdala. Ma non è solo la quantità di sonno ad essere rilevante: anche la qualità del riposo diventa fondamentale. La qualità del sonno comprende diversi aspetti, quali l'insonnia e l'efficienza, e sembrano tutti predire lo sviluppo dell'ansia in misura maggiore rispetto alla qualità del sonno considerata globalmente (Alvaro et al., 2017; Blake et al., 2017). I disturbi del sonno vanno quindi a influenzare la regolazione emotiva, causando spesso una maggiore reattività allo stress e facilitando l'insorgenza dei disturbi d'ansia.

La tesi presenta la seguente struttura: il primo capitolo definisce il problema, introduce il costrutto di ansia e presenta brevemente il dataset utilizzato nelle successive analisi. Il secondo capitolo illustra le tecniche statistiche di meta-analisi più comuni, discute gli strumenti di misura dell'eterogeneità tra studi e descrive i metodi di diagnostica dei modelli di meta-regressione. Il terzo capitolo presenta l'applicazione di tali tecniche a un sottoinsieme dei dati utilizzati da Zhang et al. (2026), uno degli studi di meta-analisi più recenti sull'argomento. Tutte le analisi sono state sviluppate utilizzando il linguaggio di programmazione R (R Core Team, 2026) e gli strumenti contenuti nel pacchetto `metafor` (Viechtbauer, 2010). Il codice R per la replica delle analisi svolte nel presente elaborato è disponibile in Appendice.

Capitolo 1

Sonno e ansia negli adolescenti

1.1 Descrizione del problema

I disturbi d’ansia sono definiti dal Manuale Diagnostico e Statistico dei Disturbi Mentali (American Psychiatric Association, 2013) come: “... *un insieme di patologie psichiatriche caratterizzate da un’ansia eccessiva e pervasiva che altera il benessere psicologico e il funzionamento quotidiano della persona*”. Il DSM-5 classifica in questa definizione il disturbo d’ansia da separazione, mutismo selettivo, fobia specifica, disturbo d’ansia sociale, disturbo di panico, GAD e agorafobia. Ciascuna di queste condizioni presenta caratteristiche proprie ma tutte condividono un fattore neurobiologico comune, rappresentato dal ruolo centrale dell’amigdala, dell’insula e della corteccia prefrontale mediale nella regolazione della risposta alla paura (Etkin & Wager, 2007).

Sul piano epidemiologico, i disturbi d’ansia rappresentano la forma di psicopatologia più diffusa a livello mondiale. Nel 2021, circa 359 milioni di persone ne erano affette, con una prevalenza stimata pari al 4,4% della popolazione globale (World Health Organization, 2025). Tale numero si inserisce in una finestra più ampia relativa alla salute mentale: l’Organizzazione Mondiale della Sanità stima che oltre un miliardo di persone viva oggi con un disturbo mentale, con ansia e depressione che figurano tra le principali cause di disabilità a lungo termine (World Health Organization, 2024). Nonostante l’esistenza di trattamenti efficaci, il cosiddetto *treatment gap*, ovvero il divario tra bisogno di cura e trattamento effettivamente ricevuto, rimane molto elevato: solo una persona su quattro tra quelle affette da disturbi d’ansia riceve un trattamento adeguato, con disparità particolarmente marcate nei paesi a basso e medio reddito (World Health Organization, 2025).

L'adolescenza, generalmente definita come la fascia d'età compresa tra i 10 e i 19 anni, costituisce un periodo delicato e di particolare vulnerabilità per l'insorgenza dei disturbi d'ansia. Durante questo periodo, il cervello è soggetto a profondi cambiamenti neuroevolutivi: la corteccia prefrontale, responsabile della regolazione emotiva e del controllo inibitorio, non ha ancora completato la sua maturazione. Allo stesso tempo, i circuiti limbici, reponsabili della risposta agli stimoli di minaccia, sono già pienamente attivi (Jamieson et al., 2021). Questo squilibrio di crescita, combinato con i cambiamenti ormonali dovuti alla pubertà, amplifica la reattività emotiva e la suscettibilità allo stress. In questo contesto, un disturbo d'ansia non trattato in adolescenza può portare a conseguenze importanti nel tempo. Si parte da un peggioramento nel rendimento scolastico e nelle relazioni sociali, fino ad arrivare a comportamenti autolesivi e ideazione suicidaria (Walter et al., 2020).

Gli esperti in materia riconoscono l'urgenza nell'identificare fattori che facilitano lo sviluppo di tali disturbi, al fine di modificarli e pensare a trattamenti diretti sulla causa piuttosto che sui sintomi. Anderson et al. (2025) e Moon & Woo (2025) riconoscono come principali fattori di rischio modificabili per l'ansia negli adolescenti il sonno, l'uso dei social media e il tempo trascorso davanti agli schermi, dinamiche familiari e supporto sociale, pressioni accademiche, fumo e alimentazione. Il presente lavoro si concentrerà sui disturbi del sonno in quanto numerosi studi hanno confermato il ruolo di primo piano che essi ricoprono (Jamieson et al., 2021).

Il sonno è un processo biologico essenziale per il recupero fisico e mentale. Un sonno sregolato, anche solo parzialmente, produce effetti misurabili sull'umore e sull'attivazione del sistema nervoso autonomo (Goldstein & Walker, 2014). I disturbi del sonno si manifestano attraverso alterazioni di tre dimensioni principali:

- la qualità del sonno: intesa come continuità, efficienza e soddisfazione percepita;
- la durata: numero di ore dormite rispetto al fabbisogno;
- la tempistica: regolarità del ciclo sonno-veglia e preferenza circadiana.

Con riferimento a Peterman et al. (2015), il 25-40% degli adolescenti presenta sintomi riconducibili a disturbi del sonno, con una prevalenza superiore a quella osservata in altre fasce d'età. Jamieson et al. (2021) spiegano molto bene cosa succede a livello biologico nel cervello degli adolescenti quando si presentano disturbi del sonno, spiegando come le diverse caratteristiche relative al sonno siano legate tra loro. Il ritardo della fase circadiana è tipico dell'adolescenza, ovvero si assiste a uno spostamento in avanti dell'orologio biologico interno. Ciò è dovuto sia alla pubertà che ritarda il rilascio di melatonina da parte della ghiandola pineale, sia all'uso eccessivo dei dispositivi elettronici

prima di dormire, la cui luce artificiale inibisce ulteriormente il rilascio di melatonina. Questo causa orari di addormentamento e risveglio naturali più tardivi rispetto a bambini e adulti. Contemporaneamente, i doveri scolastici impongono risvegli precoci, determinando così una carenza di sonno che a lungo termine diventa una deprivazione cronica strutturale. Tuttavia, sembra non essere la quantità di sonno a incidere sullo sviluppo dei disturbi d'ansia: la letteratura suggerisce che specifici parametri qualitativi abbiano un forte valore predittivo (Blake et al., 2017). Il sonno di scarsa qualità compromette il processo della mielinizzazione delle fibre di sostanza bianca: durante la fase di sonno profonda REM, i livelli di glutammato, che produce un effetto inibitorio sulla proliferazione delle cellule progenitrici degli oligodendrociti, si riduce. Ciò permette alle OPC di proliferare e fornire al cervello mielina per gli assoni. La privazione del sonno mantiene i livelli di glutammato elevati, bloccando questo processo, con conseguente riduzione dell'isolamento assonale e quindi della velocità di conduzione del segnale nervoso. Le regioni anteriori del cervello vengono mielinizzate per ultime, tra queste è incluso il fascicolo uncinato. Questo tratto è importantissimo per l'ansia in quanto collega l'amigdala, centro di elaborazione della paura e delle emozioni, con la corteccia prefrontale e orbitofrontale, centri del controllo esecutivo e della regolazione emotiva. Tramite studi longitudinali, Jamieson et al. (2021) hanno verificato che i ragazzi tra i 12-14 anni con sonno peggiore mostravano uno sviluppo strutturale del fascicolo uncinato più compromesso e una conseguente riduzione della connettività tra amigdala e corteccia prefrontale. Le conseguenze sono immediate: l'amigdala risponde in modo iperattivo agli stimoli emotivi e la corteccia prefrontale non riesce ad avere un controllo sufficiente per modulare le risposte emotive. Il risultato è una risposta profondamente ansiosa e difficile da regolare. Complessivamente, queste evidenze neurobiologiche dimostrano come i disturbi del sonno e ansia siano profondamente legati, identificando il sonno come fattore di rischio modificabile e punto di partenza per la creazione di terapie adatte a trattare i disturbi d'ansia nella popolazione adolescente.

1.2 Dataset di riferimento

Lo studio condotto da Zhang et al. (2026) ha lo scopo di approfondire lo studio della relazione tra i disturbi del sonno, in particolare legati alla qualità e quantità, con lo sviluppo di disturbi d'ansia, concentrandosi sulla popolazione adolescente (10-19 anni). Il dataset su cui vengono svolte le analisi è frutto dell'interrogazione di diversi database scientifici internazionali. Per l'individuazione dei singoli studi sono state adottate le procedure standardizzate del metodo PRISMA, proprie delle revisioni sistematiche.

Originariamente sono stati considerati 129 studi, coinvolgendo un totale di 416.426 adolescenti nell'indagine. Gli studi pubblicati risalgono tra il 2006 e il 2023. La meta-analisi svolta include solo studi in cui ansia e sonno sono stati misurati tramite strumenti validati e che rispettano i criteri clinici. I risultati dei singoli studi provengono da studi longitudinali, cross-sezionali, test sperimentali e trial di controllo randomizzato. Come mostrato in Figura 1.1, gli studi provengono da tutto il mondo, in particolare da America e Asia. L'obiettivo principale dello studio è chiarire il ruolo dei fattori del sonno nello sviluppo dei disturbi d'ansia registrati negli adolescenti di tutto il mondo.

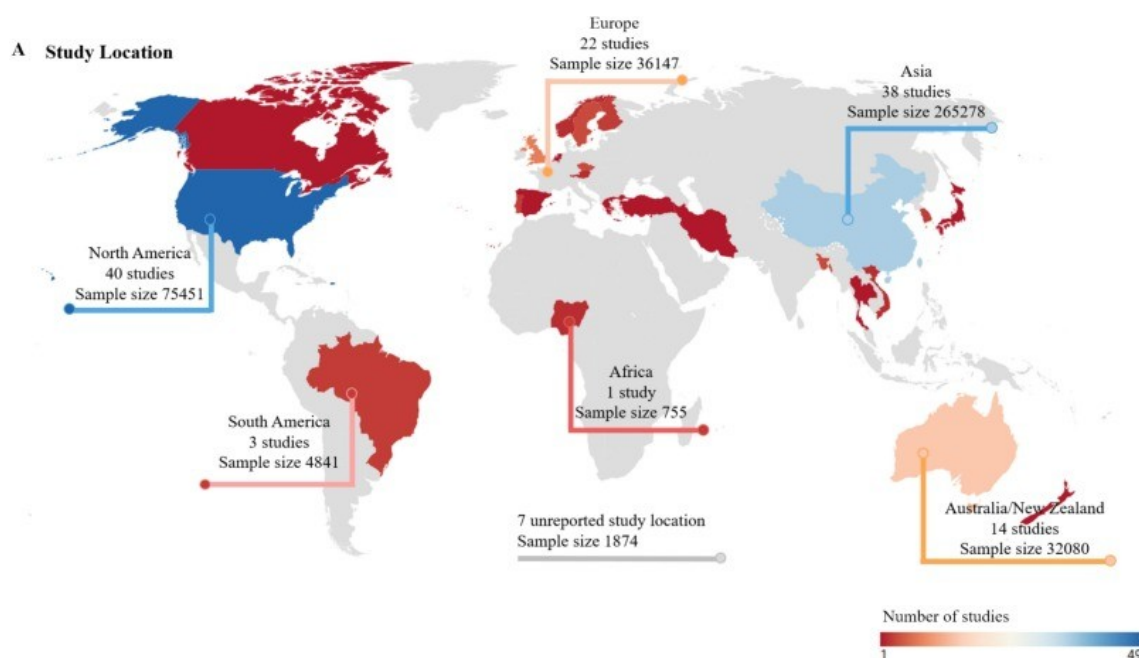


FIGURA 1.1: Mappa degli studi considerati nella meta-analisi. *Fonte: Zhang et al. (2026).*

La presente tesi si inserisce in questo contesto di ricerca, con l'obiettivo di analizzare il legame tra i fattori del sonno e i disturbi d'ansia. Tale analisi verrà svolta utilizzando tecniche di meta-analisi e meta-regressione che verranno discusse nel Capitolo 2. Le variabili considerate e le caratteristiche del dataset verranno introdotte e descritte nel Capitolo 3.

Capitolo 2

Meta-analisi: metodi e tecniche

2.1 Introduzione

La meta-analisi è una tecnica statistica che consente di integrare in modo rigoroso i risultati provenienti da molteplici studi indipendenti sullo stesso fenomeno di interesse, con l'obiettivo di ottenere una stima complessiva più precisa e affidabile di quella fornita da ciascun singolo studio. Il motivo principale per cui vengono condotti molteplici studi sullo stesso argomento è rafforzarne le conclusioni: le tecniche di meta-analisi permettono di combinare sistematicamente tali contributi per giungere a una conclusione valida sul parametro di interesse (Hartung et al., 2008; Schmid et al., 2021).

La meta-analisi nasce nel XIX secolo, ben prima che il termine stesso esistesse. Il primo contributo formale fu l'invenzione del metodo dei minimi quadrati da parte di Legendre (1805) e Gauss (1809) per ridurre l'errore nelle misurazioni astronomiche. Questo approccio costituisce il precursore delle moderne tecniche di sintesi quantitativa, in quanto permise di combinare osservazioni fisiche discordanti in un'unica stima ottimale. Un altro contributo rilevante risale al 1904, quando Karl Pearson pubblicò uno studio in cui combinava i risultati di diverse ricerche sulla correlazione tra vaccinazione contro il tifo e mortalità, al fine di ottenere una stima più affidabile rispetto a quella dei singoli studi (Pearson, 1904). Da questo momento, la meta-analisi cominciò ad espandersi notevolmente in campo sanitario e nella ricerca medica. Nei decenni successivi, diversi statistici contribuirono allo sviluppo delle basi teoriche della disciplina. Fisher (1932) propose un metodo per combinare i p -value provenienti da studi indipendenti e introdusse la trasformazione z per i coefficienti di correlazione di Pearson, al fine di stabilizzarne la varianza e approssimarne la distribuzione alla Normale. Cochran (1954) formalizzò i metodi per la combinazione di stime provenienti da esperimenti diversi, proponendo la statistica Q per la verifica dell'omogeneità tra studi. Solo nel 1976 la disciplina acquisì

un proprio nome e un'identità metodologica definita: Gene Glass, nel suo discorso presidenziale all'American Educational Research Association, coniò il termine meta-analisi per descrivere *"l'analisi statistica di un grande insieme di risultati provenienti da singoli studi, con l'obiettivo di integrare le scoperte"* (Glass, 1976). DerSimonian & Laird (1986) proposero un metodo pratico basato sul metodo dei momenti, con l'obiettivo di stimare la variabilità tra i risultati dei diversi studi. Il loro approccio divenne presto lo standard di riferimento e verrà approfondito nel paragrafo 2.2.2. Nel corso degli anni, furono numerosi gli apporti alla base metodologica e all'estensione dei campi di applicazione. Oggi la meta-analisi coinvolge ambiti molto diversi tra loro: dalla medicina alla psicologia, dall'economia alle scienze ambientali, dalla fisica alle scienze dell'educazione. La crescente disponibilità di dati e la necessità di risultati robusti e rigorosi hanno reso la meta-analisi sempre più centrale nella ricerca contemporanea (Shadish & Lecy, 2015; Gurevitch et al., 2018; Borenstein et al., 2021). La procedura che porta all'utilizzo della meta-analisi deriva da un processo più ampio chiamato revisione sistematica. Tale processo parte da un problema scientifico e prevede la ricerca degli studi pertinenti svolta dagli esperti di settore attraverso database specializzati. Gli archivi più comunemente utilizzati sono PubMed, Embase, PsycINFO, Web of Science e Scopus. La selezione degli studi pubblicati si svolge solitamente secondo le procedure del metodo PRISMA, una guida di reporting specifica per le revisioni sistematiche. Segue la fase di misurazione del fenomeno di interesse e della sua precisione associata. Questa analisi quantitativa delle informazioni provenienti dagli studi costituisce il nucleo della meta-analisi.

L'obiettivo principale della meta-analisi è fornire una stima combinata del parametro di interesse, il più precisa e affidabile possibile. Per parametro di interesse si intende la misura dell'effetto comune ai diversi studi inclusi, stimata tenendo conto della struttura dei dati, del problema sotto esame, del numero di studi e dell'eterogeneità tra essi. Le differenze tra gli studi possono essere dovute a differenze nelle popolazioni studiate, nei disegni degli studi o negli strumenti di misura utilizzati. Quando l'eterogeneità è elevata, diventa importante stimarne la quantità e identificare le caratteristiche degli studi che ne spiegano la variabilità. A questo scopo, si ricorre al modello di meta-regressione, che estende il modello di meta-analisi introducendo covariate a livello di studio come variabili esplicative dell'eterogeneità osservata. Nei paragrafi seguenti vengono descritti i modelli principali e gli strumenti statistici fondamentali nell'ambito della meta-analisi, successivamente applicati nelle analisi presentate nel Capitolo 3.

2.2 Modelli classici di meta-analisi

La meta-analisi si avvale di modelli statistici per combinare e riassumere i risultati dei singoli studi indipendenti. L'obiettivo è stimare un effetto complessivo che descriva quantitativamente la relazione tra le variabili di interesse. I principali modelli utilizzati sono il modello a effetti fissi e il modello a effetti casuali, che si distinguono per le ipotesi di base e per il loro approccio all'eterogeneità. La scelta di uno rispetto all'altro è di fondamentale importanza poiché influisce sui risultati finali e sulla loro interpretazione.

L'assunzione comune a entrambi i modelli è l'ipotesi di normalità approssimata delle stime dell'effetto. In particolare, si considera che la stima dell'effetto fornita dallo studio i -esimo sia la realizzazione della variabile casuale Y_i . È conveniente assumere che le stime siano indipendenti tra loro e distribuite normalmente:

$$Y_i \sim N(\mu_i, \sigma_i^2), \quad i = 1, \dots, n.$$

con media μ_i e varianza σ_i^2 . L'ipotesi di normalità diventa ragionevole quando i singoli studi presentano una numerosità sufficientemente elevata. Inoltre, l'affidabilità dell'approssimazione normale può dipendere anche dal tipo di misura dell'effetto. Le misure più utilizzate sono il coefficiente di correlazione, l'odds ratio, il risk ratio e l'indice di Hedges' g . Per ciascuna di queste misure esistono algoritmi specifici che operano sui dati di ogni singolo studio. Essi permettono di ricavare sia la stima dell'effetto sia la corrispondente misura di incertezza. Spesso prevedono una trasformazione della misura dell'effetto, volta a stabilizzarne la varianza e a rendere più accurata l'approssimazione Normale. Ne sono esempi la trasformazione z di Fisher per il coefficiente di correlazione e il logaritmo per *odds ratio* e *risk ratio* (Hedges & Olkin, 1985; Borenstein et al., 2021).

2.2.1 Modello a effetti fissi

Il modello a effetti fissi si basa sull'ipotesi di omogeneità tra gli studi inclusi: si presume che tutti gli studi condividano un unico effetto comune β , che misura il fenomeno di interesse. L'unica fonte di variabilità considerata è la varianza *within-study*, dovuta all'errore campionario interno ai singoli studi (Hedges & Olkin, 1985).

Nel modello a effetti fissi l'assunzione generale di normalità si specializza. Si impone che la media μ_i sia costante e pari a β per tutti gli studi, coerentemente con l'ipotesi di omogeneità. Il modello viene quindi specificato come

$$Y_i = \beta + \epsilon_i, \quad \epsilon_i \sim N(0, \sigma_i^2), \quad (2.1)$$

dove Y_i rappresenta l'effetto stimato nell' i -esimo studio e ϵ_i è l'errore casuale associato, distribuito normalmente con media nulla e varianza σ_i^2 . Gli errori ϵ_i sono assunti indipendenti tra loro. Il parametro β rappresenta la vera misura dell'effetto comune. La stima di β si ottiene come media pesata delle singole stime degli studi. Si assume che le numerosità campionarie siano sufficientemente elevate da rendere le varianze σ_i^2 approssimabili con le varianze campionarie s_i^2 . A ogni studio viene associato un peso w_i inversamente proporzionale alla propria varianza:

$$w_i = \frac{1}{s_i^2}. \quad (2.2)$$

Tale scelta corrisponde al peso ottimale che minimizza la varianza dello stimatore complessivo (Hedges & Olkin, 1985; Hartung et al., 2008). Il peso contribuisce alla costruzione dello stimatore ai minimi quadrati ponderati del parametro β :

$$\hat{\beta}_{FE} = \frac{\sum_{i=1}^n w_i y_i}{\sum_{i=1}^n w_i}, \quad (2.3)$$

dove il pedice FE (Fixed Effects) indica la provenienza dello stimatore dal modello a effetti fissi. Come si può dedurre dalla costruzione dei pesi (2.2) e dall'espressione dello stimatore (2.3), gli studi che influiscono maggiormente sulla stima complessiva sono quelli con una varianza *within-study* minore. Ciò significa che gli studi con numerosità campionaria elevata sono i maggiori contribuenti alla stima, in quanto forniscono misure osservate con maggiore precisione (Borenstein et al., 2021).

La varianza dello stimatore è

$$\text{Var}(\hat{\beta}_{FE}) = \frac{1}{\sum_{i=1}^n w_i},$$

che si riduce all'aumentare della precisione complessiva delle stime fornite dai singoli studi.

2.2.2 Modello a effetti casuali

Il limite principale del modello a effetti fissi è rappresentato dall'assunzione di omogeneità tra gli studi. Nella pratica, tale ipotesi risulta spesso poco realistica, poiché

differenze nelle popolazioni analizzate, nei disegni sperimentali, negli strumenti di misura o nelle procedure di raccolta dei dati possono introdurre eterogeneità tra gli studi. Non vi è quindi motivo di supporre che tutti gli studi condividano lo stesso vero effetto β , ma piuttosto che tale effetto possa variare tra gli studi considerati (Borenstein et al., 2021).

Nasce così il modello a effetti casuali, che introduce una seconda fonte di variabilità oltre a quella campionaria *within-study*. In questo modello si assume che ciascuno studio possieda un proprio effetto vero β_i , variabile attorno a un effetto medio complessivo β . La formulazione classica proposta da Hedges & Olkin (1985) è la seguente:

$$Y_i = \beta_i + \epsilon_i, \quad \epsilon_i \sim N(0, s_i^2), \quad (2.4)$$

con

$$\beta_i = \beta + \eta_i, \quad \eta_i \sim N(0, \tau^2), \quad (2.5)$$

dove β_i è il vero effetto dello studio i -esimo e η_i indica la deviazione casuale dal valore medio β . Gli errori η_i si assumono indipendenti e normalmente distribuiti, con media nulla e varianza τ^2 . Inoltre, gli errori η_i si assumono indipendenti dagli errori campionari ϵ_i . Combinando le specificazioni (2.4) e (2.5) del modello, si ottiene

$$Y_i = \beta + \eta_i + \epsilon_i.$$

Di conseguenza, la distribuzione marginale di Y_i risulta

$$Y_i \sim N(\beta, s_i^2 + \tau^2),$$

dove la varianza totale è data dalla somma della variabilità *within-study* (s_i^2) e della variabilità *between-study* (τ^2). Il vettore dei parametri ignoti del modello è quindi $\theta = (\beta, \tau^2)^T$.

Anche nel modello a effetti casuali la stima dell'effetto complessivo si ottiene attraverso una media pesata delle stime dei singoli studi. In questo caso, però, i pesi tengono conto sia della varianza interna agli studi sia della variabilità tra studi:

$$w_i = \frac{1}{s_i^2 + \tau^2}. \quad (2.6)$$

L'effetto medio complessivo viene quindi stimato come

$$\hat{\beta}_{RE}(\tau^2) = \frac{\sum_{i=1}^n w_i y_i}{\sum_{i=1}^n w_i},$$

dove il pedice *RE* (Random Effects) indica il riferimento al modello a effetti casuali.

Il modello a effetti casuali risulta particolarmente rilevante quando $\tau^2 > 0$, ovvero in presenza di differenze sistematiche tra gli studi. Nel caso limite $\tau^2 = 0$, il modello a effetti casuali si riduce al modello a effetti fissi, poiché viene meno la componente di eterogeneità tra gli studi (Borenstein et al., 2021). La stima della varianza *between-study* τ^2 rappresenta uno degli aspetti centrali del modello a effetti casuali. Un primo metodo pratico per stimarla fu proposto da DerSimonian & Laird (1986) sulla base del metodo dei momenti. I diversi metodi di stima verranno presentati nel paragrafo successivo.

2.3 Principali metodi di stima

Nella pratica, il valore della varianza *between-study* τ^2 non è noto e necessita di essere stimato. In letteratura sono stati definiti diversi metodi a tal fine, confrontati in modo approfondito da Viechtbauer (2007b).

Metodo di DerSimonian e Laird

DerSimonian & Laird (1986) hanno proposto uno stimatore del parametro τ^2 basato sul metodo dei momenti, definito come

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

dove w_i^{FE} è pari al peso (2.2) assegnato allo studio i -esimo nel caso in cui si ipotizzi un modello a effetti fissi (2.1) e Q corrisponde al valore osservato della statistica Q di Cochran (1954), che verrà discussa nel paragrafo 2.4.1. Questo rappresenta il metodo più conosciuto in quanto non richiede assunzioni sulla distribuzione degli effetti casuali ed è particolarmente facile da computare.

Tuttavia presenta diversi limiti ed è stato sostituito con metodi più recenti. Oggi viene spesso sconsigliato come metodo in quanto la facilità computazionale non è più

un fattore particolarmente rilevante visti i nuovi calcolatori (Borenstein et al., 2021). Inoltre, il metodo presenta problemi di sottostima dell'eterogeneità quando si lavora con un numero ridotto di studi. In particolare, la variabilità della stima stessa di τ^2 non viene considerata adeguatamente nell'inferenza su β , portando a stime distorte, intervalli di confidenza e livelli di significatività meno affidabili.

Per ovviare a tali problemi, Knapp & Hartung (2003) propongono una correzione sulla stima della varianza dello stimatore $\hat{\beta}_{DL}$. Questo nuovo aggiustamento impiega la distribuzione t di Student con $n - 1$ gradi di libertà al posto della distribuzione Normale, per lo svolgimento delle procedure inferenziali. La varianza $Var(\hat{\beta}_{DL})$ diventa

$$Var(\hat{\beta}_{DL}) = \frac{\sum_{i=1}^n \hat{w}_i (y_i - \hat{\beta}_{DL})^2}{(n-1) \sum_{i=1}^n \hat{w}_i}.$$

Diversi studi di simulazione mostrano che il metodo corretto fornisce intervalli di confidenza più ampi e risultati inferenziali più affidabili, specialmente quando il numero di studi inclusi nella meta-analisi è ridotto.

Metodo di Sidik e Jonkman

Una soluzione alternativa ai limiti del metodo di DerSimonian e Laird, è il metodo di stima di τ^2 proposto da Sidik & Jonkman (2005). Tale metodo fornisce risultati più stabili in caso di numerosità ridotta o di eterogeneità tra gli studi particolarmente elevata. A differenza degli altri metodi, il metodo di Sidik e Jonkman tende a produrre stime meno ottimistiche della variabilità tra studi, riducendo il rischio di sottostimare τ^2 e ottenere intervalli di confidenza troppo stretti.

L'idea alla base del metodo consiste nello stimare iterativamente la varianza *between-study*, partendo dalla variabilità totale osservata tra gli effetti stimati. Lo stimatore proposto da Sidik & Jonkman (2005) può essere scritto come

$$\hat{\tau}_{SJ}^2 = \frac{1}{n-1} \sum_{i=1}^n \frac{(y_i - \hat{\beta}_{FE})^2}{s_i^2},$$

dove $\hat{\beta}_{FE}$ rappresenta la stima dell'effetto ottenuta con il modello a effetti fissi. La procedura viene poi raffinata iterativamente aggiornando i pesi degli studi sulla base della stima ottenuta di τ^2 . Rispetto al metodo di DerSimonian e Laird, i pesi risultano meno influenzati dagli studi particolarmente precisi, riducendo così il rischio di sottostimare

l'eterogeneità tra studi. Tuttavia, anche questo metodo presenta dei limiti. Spesso può portare a sovrastime dell'eterogeneità, quindi a intervalli di confidenza più ampi e risultati inferenziali particolarmente conservativi. Inoltre, il procedimento iterativo può fornire stime instabili ed è generalmente meno efficiente, quindi poco utilizzato oggi nei software standard di meta-analisi.

Metodo della massima verosimiglianza

Il metodo della massima verosimiglianza cerca il miglior compromesso tra stabilità, accuratezza e proprietà statistiche rispetto agli altri metodi discussi. Viene considerato un approccio molto efficace per tenere conto dell'incertezza nella stima dell'eterogeneità racchiusa nel parametro τ^2 (Guolo & Varin, 2017).

Hardy & Thompson (1996), sfruttando l'indipendenza delle osservazioni Y_i , ottengono la funzione di log-verosimiglianza per il vettore dei parametri d'interesse $\theta = (\beta, \tau^2)^T$ definita come

$$\ell(\beta, \tau^2) \propto -\frac{1}{2} \sum_{i=1}^n \log(\tau^2 + s_i^2) - \frac{1}{2} \sum_{i=1}^n \frac{(y_i - \beta)^2}{\tau^2 + s_i^2}. \quad (2.7)$$

Dalla funzione (2.7) è possibile ricavare gli stimatori di β e τ^2 uguagliando a zero le derivate parziali di $\ell(\beta, \tau^2)$ e risolvendo il sistema risultante in modo iterativo. Gli stimatori di massima verosimiglianza risultano

$$\hat{\beta}_{ML} = \frac{\sum_{i=1}^n y_i (s_i^2 + \tau^2)^{-1}}{\sum_{i=1}^n (s_i^2 + \tau^2)^{-1}}$$

$$\hat{\tau}_{ML}^2 = \frac{\sum_{i=1}^n \left[(y_i - \hat{\beta}_{ML})^2 - s_i^2 \right] (s_i^2 + \hat{\tau}^2)^{-1}}{\sum_{i=1}^n (s_i^2 + \hat{\tau}^2)^{-2}}$$

dove il pedice ML indica il riferimento al metodo della massima verosimiglianza. La varianza dello stimatore $\hat{\beta}_{ML}$ è pari a

$$\text{Var}(\hat{\beta}_{ML}) = \left[I_{\beta\beta}(\hat{\theta}) \right]^{-1}$$

dove $I_{\beta\beta}(\hat{\theta})$ corrisponde al blocco della matrice di informazione attesa relativo a β .

Per n elevato, lo stimatore $\hat{\beta}_{ML}$ segue una distribuzione asintoticamente Normale

$$\hat{\beta}_{ML} \sim N\left(\beta, \text{Var}\left(\hat{\beta}_{ML}\right)\right),$$

pertanto il metodo più semplice per l'inferenza su β è basato sulla statistica di Wald, la quale è simmetrica, non invariante rispetto a riparametrizzazioni e richiede una numerosità sufficientemente elevata per fornire risultati attendibili. Oltre alla mancanza di invarianza nei processi inferenziali, un ulteriore limite del metodo della massima verosimiglianza è la distorsione negativa della stima $\hat{\tau}_{ML}^2$. Tale distorsione è dovuta all'incapacità della funzione di verosimiglianza (2.7) di considerare la perdita di gradi di libertà conseguente alla stima degli effetti fissi.

Metodo della massima verosimiglianza ristretta

Il metodo della massima verosimiglianza ristretta viene presentato come soluzione ai problemi della massima verosimiglianza, in quanto tiene conto del numero di gradi di libertà persi durante il processo di stima. La funzione di verosimiglianza ristretta equivale a quella marginale per i residui $r_i = y_i - \hat{\beta}_{ML}$, dopo aver stimato i parametri in media (Guolo & Varin, 2017).

La funzione di verosimiglianza ristretta assume la forma

$$\ell_{REML}(\tau^2) \propto -\frac{1}{2} \sum_{i=1}^n \log(s_i^2 + \tau^2) - \frac{1}{2} \log \sum_{i=1}^n \frac{1}{s_i^2 + \tau^2} - \frac{1}{2} \sum_{i=1}^n \frac{(y_i - \hat{\beta})^2}{s_i^2 + \tau^2}$$

da cui si calcola la stima τ_{REML}^2 attraverso metodi iterativi, come quello di Newton-Raphson. La soluzione ottenuta è

$$\hat{\tau}_{REML}^2 = \frac{\sum_{i=1}^n \left[(y_i - \hat{\beta}_{REML})^2 - s_i^2 \right]}{\sum_{i=1}^n (s_i^2 + \hat{\tau}^2)^{-2}} + \frac{1}{\sum_{i=1}^n (s_i^2 + \hat{\tau}^2)^{-2}}.$$

In letteratura viene proposta anche una versione approssimata, valida solo quando s_i^2 è costante tra gli studi:

$$\hat{\tau}_{REML}^2 = \frac{\sum_{i=1}^n n(n-1)^{-1} \left[(y_i - \hat{\beta}_{REML})^2 - s_i^2 \right]}{\sum_{i=1}^n (s_i^2 + \tau^2)^{-2}}.$$

Infine, diversi studi di simulazione (Viechtbauer, 2010; Veroniki et al., 2016; Langan et al., 2019) hanno confrontato i diversi metodi di stima di τ^2 presentati in questa sezione. Si è giunti alla conclusione che il miglior stimatore sia quello della massima verosimiglianza ristretta, in particolare quando il numero di studi inclusi nella meta-analisi è elevato. Invece, il metodo di DerSimonian e Laird, pur essendo computazionalmente semplice e ampiamente diffuso, tende a sottostimare τ^2 in presenza di pochi studi. Al contrario, il metodo di Sidik e Jonkman porta a sovrastime e risultati instabili. I metodi basati sulla verosimiglianza mostrano invece proprietà asintotiche migliori e una maggiore stabilità nelle simulazioni. Per questi motivi, il metodo della massima verosimiglianza ristretta è oggi raccomandato come approccio standard nella stima dei modelli a effetti casuali (Borenstein et al., 2021).

2.4 Valutazione dell'eterogeneità tra gli studi

In un generico insieme di studi raccolti in una revisione sistematica, è la norma registrare eterogeneità tra di essi. Anzi, secondo Higgins (2008) sarebbe molto più sorprendente osservare stime uguali dello stesso parametro in molteplici studi, nonostante la diversità dei luoghi di ricerca e dei metodi adoperati. L'eterogeneità indica la presenza sistematica di differenze nei soggetti coinvolti, nei disegni campionari, nel tipo di interventi, nelle misure dell'outcome e in diversi altri aspetti legati alla raccolta dati di ciascuno studio coinvolto nella meta-analisi. Queste differenze si traducono in eterogeneità statistica fra gli studi, ben diversa dalla varianza insita nello studio stesso. La stima dell'eterogeneità e la sua gestione rappresentano uno degli aspetti principali nella meta-analisi, in quanto possono influenzare in misura rilevante la validità e l'interpretazione delle conclusioni. L'obiettivo è separarla dalla variabilità dovuta all'errore casuale, al fine di determinare se sia più appropriato utilizzare un modello ad effetti fissi o uno ad effetti casuali per l'analisi. Pertanto, negli anni sono stati sviluppati diversi strumenti per quantificare l'eterogeneità. In questo paragrafo verranno approfonditi alcuni di essi: la statistica Q di Cochran, la statistica I^2 e la statistica H^2 . Ognuno di questi strumenti possiede compiti e obiettivi specifici, per questo non andrebbero utilizzati individualmente come unico criterio per la scelta del modello. Per una valutazione più completa, è necessario integrare tali statistiche con un'analisi approfondita delle caratteristiche specifiche degli studi e delle aspettative teoriche riguardo la presenza di un effetto comune condiviso tra gli studi considerati (Borenstein et al., 2021).

2.4.1 Statistica Q di Cochran

La statistica Q di Cochran (1954) costituisce uno dei principali strumenti di verifica della presenza di eterogeneità tra gli studi inclusi in una meta-analisi. Serve per testare il livello di eterogeneità, considerando quindi come ipotesi nulla $H_0 : \tau^2 = 0$ contro l'ipotesi alternativa $H_1 : \tau^2 > 0$. L'ipotesi nulla implica l'assenza di eterogeneità tra gli studi e comporta quindi l'equivalenza tra il modello a effetti casuali e il modello a effetti fissi. La statistica test è definita da

$$Q = \sum_{i=1}^n w_i^{FE} \left(y_i - \hat{\beta}_{FE} \right)^2,$$

dove $\hat{\beta}_{FE}$ indica la stima di β ad effetti fissi e w_i^{FE} rappresenta i pesi del modello effetti fissi (2.2). Sotto l'ipotesi nulla, la statistica Q segue asintoticamente una distribuzione χ^2 con $n - 1$ gradi di libertà. L'ipotesi nulla viene rifiutata per valori grandi della statistica test, dunque valori elevati di Q suggeriscono il rifiuto dell'ipotesi di omogeneità ed è quindi lecito aspettarsi la presenza di differenze significative tra gli studi.

Diversi autori hanno evidenziato un limite importante della statistica Q . Si è notato che in presenza di un numero di studi inclusi ridotto, il test presenta una potenza molto bassa e fatica quindi a rilevare l'eterogeneità effettivamente presente tra gli studi (Hardy & Thompson, 1998; Viechtbauer, 2007b). Per questo motivo, molti autori affermano che un valore di Q non significativo non implica necessariamente assenza di eterogeneità. Borenstein et al. (2021) evidenziano un ulteriore limite: la statistica Q è espressa su una scala standardizzata e risulta quindi di difficile interpretazione pratica. Spesso si preferisce utilizzare misure alternative dell'eterogeneità, espresse come rapporti o sulla stessa scala utilizzata per misurare l'effect size. In generale, molti autori raccomandano l'utilizzo del modello a effetti casuali indipendentemente dal risultato derivante dal test Q . Esso rappresenta un buon strumento preliminare per individuare la possibile presenza di eterogeneità significativa tra gli studi, ma è poi necessario affiancarlo ad ulteriori strumenti e valutazioni statistiche.

2.4.2 Statistica I^2

La statistica I^2 viene proposta da Higgins et al. (2003) come una sorta di “*rapporto segnale-rumore*”, in quanto misura la proporzione della variabilità totale attribuibile a eterogeneità reale tra gli studi piuttosto che all'errore campionario. La statistica I^2

viene calcolata partendo dalla statistica Q di Cochran, si definisce come

$$I^2 = \begin{cases} \frac{Q - (n - 1)}{Q} \times 100\% & \text{se } Q > n - 1 \\ 0 & \text{se } Q \leq n - 1 \end{cases}$$

e rappresenta il rapporto tra la variabilità eccedente quella attesa per errore campionario e la variabilità totale osservata. Una formulazione alternativa è

$$I^2 = \frac{\hat{\tau}^2}{\hat{\tau}^2 + s^2} \times 100\%$$

con $\hat{\tau}^2$ pari alla stima della *between-study variance* calcolata con uno dei metodi discussi nel paragrafo precedente e s^2 pari alla stima della varianza *within-study* e calcolata come

$$s^2 = \frac{(n - 1) \sum_{i=1}^n s_i^{-2}}{\left(\sum_{i=1}^n s_i^{-2} \right)^2 - \sum_{i=1}^n (s_i^{-2})^2}.$$

La statistica I^2 esprime in percentuale la variabilità presente nelle stime dell'effetto e Higgins et al. (2003) propone un'interpretazione generica. Orientativamente, valori di I^2 pari a 25%, 50% e 75% corrispondono rispettivamente a livelli di eterogeneità bassa, moderata e alta. In generale, la statistica I^2 costituisce un buon strumento descrittivo in quanto non è sensibile né alla metrica usata per misurare l'effect size, né al numero di studi considerati, trattandosi di una misura relativa. Tuttavia, Borenstein et al. (2021) evidenziano limiti rilevanti di questo strumento e ne sconsigliano l'uso come unico indicatore di eterogeneità. Il limite principale riguarda la sua natura di misura relativa: I^2 non quantifica l'entità assoluta dell'eterogeneità, bensì la proporzione della variabilità totale ad essa attribuibile. Ne consegue che il suo valore dipende non solo da τ^2 , ma anche dalla precisione degli studi inclusi, ovvero dalla loro varianza campionaria s_i^2 . A parità di τ^2 , aggiungere studi con campioni più ampi riduce la varianza campionaria media e fa aumentare I^2 , anche in assenza di cambiamenti nell'eterogeneità reale tra gli studi. Per questo motivo, confrontare valori di I^2 tra meta-analisi diverse può essere fuorviante. Ciò significa che un valore elevato di I^2 non implica necessariamente che τ^2 sia grande in termini assoluti, né che l'eterogeneità abbia rilevanza pratica. Al contrario, un I^2 basso non esclude la presenza di una varianza *between-study* sostanziale, qualora gli studi inclusi siano imprecisi. Per questi motivi, I^2 è da considerarsi come una statistica descrittiva piuttosto che come una stima diretta dell'eterogeneità implicita nel fenomeno

studiato.

2.4.3 Statistica H

La statistica H proposta da Higgins & Thompson (2002) descrive l'eccesso relativo di Q rispetto ai suoi gradi di libertà, ovvero rappresenta il rapporto tra la variabilità osservata e quella attesa sotto l'ipotesi di omogeneità. La formula della statistica H è

$$H = \sqrt{\frac{Q}{n-1}}.$$

In assenza di eterogeneità, il valore atteso di Q è pari a $n-1$, risultando in H pari a 1. Invece, valori di H maggiori di 1 indicano la presenza di eterogeneità tra gli studi. Una formulazione alternativa della statistica H è

$$H^2 = \frac{\hat{\tau}^2 + s^2}{s^2}.$$

che evidenzia come H^2 cresca all'aumentare della varianza *between-study* $\hat{\tau}^2$ a parità di varianza campionaria s^2 . La relazione con I^2 è diretta:

$$I^2 = \frac{H^2 - 1}{H^2} \times 100\%,$$

per cui le due statistiche forniscono informazioni equivalenti, espresse su scale diverse. La statistica H^2 presenta tuttavia alcuni limiti. In presenza di un numero ridotto di studi si registra una leggera distorsione nella stima, in quanto risulta difficile distinguere l'eterogeneità reale dalla casualità. Inoltre, la precisione della stima migliora lentamente all'aumentare del numero di studi inclusi.

In generale, si raccomanda un utilizzo complementare di tutte le statistiche presentate in questo paragrafo. Q , I^2 e H^2 costituiscono strumenti utili per una valutazione preliminare dell'eterogeneità, ma è importante integrarli con altri fattori e aspetti relativi all'analisi in corso per ottenere una valutazione dell'eterogeneità più completa. A tal fine, risulta utile ricorrere alla meta-regressione e all'analisi dei sottogruppi, strumenti che permettono di esplorare quali fattori riescono a spiegare parte della varianza *between-study*.

2.5 Meta-regressione

La meta-regressione è un'estensione della meta-analisi e modella l'eterogeneità tra gli studi, cercando di comprenderne le cause attraverso l'introduzione di covariate. Negli ultimi anni l'attenzione della ricerca si è progressivamente spostata dalla stima dell'effetto medio complessivo verso la comprensione dell'eterogeneità, rendendo la meta-regressione uno strumento centrale per l'individuazione di potenziali moderatori (Tipton et al., 2019). Tali variabili esplicative, definite a livello di studio, descrivono aspetti specifici delle ricerche incluse. Possono essere relative a caratteristiche metodologiche, come il disegno dello studio o gli strumenti di misura adoperati, oppure elementi relativi ai soggetti coinvolti, come età media e distribuzione per genere (Borenstein et al., 2021). Sia x_{ij} il valore assunto dalla covariata j -esima nello studio i -esimo e sia β_j il coefficiente ad essa associato. Il modello di meta-regressione ad effetti casuali è definito come

$$Y_i = \beta_0 + \beta_1 x_{i1} + \cdots + \beta_p x_{ip} + u_i + \epsilon_i, \quad (2.8)$$

con $u_i \sim N(0, \tau^2)$ e $\epsilon_i \sim N(0, \sigma_i^2)$. Nel modello, p è il numero di variabili esplicative considerate, u_i rappresenta l'effetto casuale associato all'intercetta, τ^2 è la varianza *between-study* residua, ovvero la variabilità tra gli studi non attribuibile alle covariate. L'errore ϵ_i è indipendente da u_i . Generalizzando il modello a effetti casuali a p covariate, la distribuzione marginale di Y_i risulta

$$Y_i \sim N(\beta_0 + \beta_1 x_{i1} + \cdots + \beta_p x_{ip}, \sigma_i^2 + \tau^2).$$

Per valutare quanta eterogeneità viene spiegata dalle covariate incluse nel modello si ricorre a diversi strumenti statistici. Riguardo le statistiche già discusse nel paragrafo precedente, nel caso di un modello di meta-regressione la statistica I^2 stima la proporzione della variabilità totale attribuibile all'eterogeneità residua. La statistica H^2 stima invece il rapporto tra la variabilità totale negli effetti osservati rispetto alla variabilità campionaria. Relativamente alla statistica Q di Cochran (1954), nel caso di modelli di meta-regressione si fa riferimento ad una sua generalizzazione Q_E

$$Q_E = \sum_{i=1}^n \frac{(y_i - \hat{y}_i)^2}{\sigma_i^2},$$

dove $\hat{y}_i$ rappresenta l'effetto relativo allo studio i -esimo predetto dal modello, calcolato come $\hat{y}_i = X\hat{\beta}$. La statistica Q_E viene utilizzata per testare l'ipotesi nulla di assenza di eterogeneità residua, ovvero $H_0 : \tau^2 = 0$ che indica che tutta l'eterogeneità esistente

è spiegata dalle covariate introdotte nel modello. Sotto H_0 , la statistica test Q_E segue asintoticamente una distribuzione χ^2 con $n - p - 1$ gradi di libertà.

Un altro strumento utile per la valutazione della capacità di spiegazione delle covariate, è il test per i moderatori Q_M . L'ipotesi nulla assume che nessuna delle covariate riesca a spiegare l'eterogeneità residua, ovvero che $H_0 : \beta_1 = \dots = \beta_p = 0$. La statistica test utilizzata è

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

dove $\hat{\beta}$ è il vettore degli stimatori dei coefficienti del modello (2.8) esclusa l'intercetta β_0 , mentre $\text{Var}(\hat{\beta})$ corrisponde alla sottomatrice di varianza-covarianza relativa ai p coefficienti per cui si effettua il test. Sotto H_0 , la statistica Q_M segue asintoticamente una distribuzione χ^2 con p gradi di libertà.

Un ulteriore indice particolarmente utile in meta-regressione è R^2 , che riprende il tradizionale coefficiente di determinazione R^2 (Raudenbush, 2009). Mentre il classico R^2 misura la proporzione della variabilità totale spiegata dal modello, nella meta-regressione l'indice R^2 misura la proporzione della varianza *between-study* τ^2 spiegata dalle covariate introdotte. Ovvero, quantifica in percentuale in che misura le caratteristiche degli studi incluse nel modello riescono a rendere conto dell'eterogeneità osservata tra gli studi. L'indice si calcola confrontando la stima della varianza residua ottenuta dal modello di meta-analisi a effetti casuali senza covariate indicata da $\hat{\tau}_{RE}^2$, con la stima $\hat{\tau}_{ME}^2$ ottenuta dal modello di meta-regressione con le covariate, ovvero

$$R^2 = \frac{\hat{\tau}_{RE}^2 - \hat{\tau}_{ME}^2}{\hat{\tau}_{RE}^2} \times 100\%.$$

In alternativa, si può esprimere anche come

$$R^2 = 1 - \frac{\hat{\tau}_{unexplained}^2}{\hat{\tau}_{total}^2} = \frac{\hat{\tau}_{explained}^2}{\hat{\tau}_{total}^2}.$$

L'indice R^2 è disponibile solo per modelli che includono covariate e l'intercetta. Un valore di $R^2 = 0\%$ indica che le covariate introdotte non contribuiscono alla spiegazione dell'eterogeneità tra gli studi, mentre $R^2 = 100\%$ indica che tutta la variabilità *between-study* è spiegata dalle covariate introdotte nel modello.

È importante sottolineare alcuni limiti di questo indice. Higgins & Thompson (2004) evidenziano che R^2 dipende dalla stima di τ^2 , il quale può essere instabile quando il numero di studi è ridotto. Inoltre, l'aggiunta di covariate non significative può ridurre $\hat{\tau}_{ME}^2$ per ragioni puramente campionarie, gonfiando artificialmente l'indice R^2 . Gli autori sottolineano anche come l'uso del modello a effetti fissi in presenza di eterogeneità

produca tassi di falsi positivi inaccettabilmente elevati. Nel modello a effetti casuali, il problema può essere parzialmente attenuato sostituendo il test basato sulla distribuzione Normale con il test di Knapp & Hartung (2003), basato sulla distribuzione t di Student. Tuttavia, quest'ultimo può risultare eccessivamente conservativo quando il numero di studi è ridotto.

In generale, R^2 va interpretato congiuntamente alle misure di eterogeneità residua discusse precedentemente, che indicano quanta variabilità tra gli studi rimane non spiegata anche dopo l'introduzione delle covariate (Borenstein et al., 2021).

2.6 Diagnostica del modello

La diagnostica del modello ha lo scopo di verificare l'adeguatezza del modello stimato e di identificare studi potenzialmente anomali o particolarmente influenti sui risultati della meta-analisi. Una trattazione approfondita degli strumenti diagnostici impiegati solitamente è fornita da Viechtbauer (2021). Uno studio può essere problematico principalmente per due ragioni: può costituire un *outlier*, ovvero presentare un effetto molto diverso da quello atteso dal modello, oppure può essere particolarmente influente, ovvero la sua rimozione dall'analisi modificherebbe in misura rilevante le stime del modello. Le due caratteristiche non coincidono necessariamente: uno studio può essere un *outlier* senza essere influente, e viceversa (Viechtbauer & Cheung, 2010).

2.6.1 Analisi dell'influenza

L'analisi dell'influenza ha l'obiettivo di identificare gli studi che esercitano un impatto eccessivo sulla stima complessiva dell'effetto o sui parametri del modello. Uno studio può infatti risultare particolarmente influente a causa della propria dimensione campionaria, della precisione elevata oppure della presenza di un effect size molto distante rispetto agli altri studi inclusi nella meta-analisi. Nella pratica, durante la fase diagnostica dei modelli di meta-analisi, si ricorre spesso alla funzione `influence()` del pacchetto `metafor` (Viechtbauer, 2010). Questa funzione utilizza diverse misure diagnostiche: i residui studentizzati, i valori DFFITS, le distanze di Cook, i tassi di covarianza, le quantità di eterogeneità calcolata eliminando l' i -esima osservazione, i valori *leave-one-out* del test dell'eterogeneità, i valori *leva* e i pesi relativi ai singoli studi sul risultato complessivo. Tali strumenti permettono di valutare quanto la rimozione di un singolo studio modifichi la stima dell'effetto complessivo, la sua varianza o i parametri del modello. Valori particolarmente elevati di queste misure diagnostiche possono indicare la presenza di studi influenti, che meritano ulteriori approfondimenti.

Tuttavia, l'identificazione di uno studio influente non implica necessariamente la sua esclusione dall'analisi, ma suggerisce piuttosto la necessità di valutarne attentamente le caratteristiche metodologiche e il possibile contributo all'eterogeneità osservata. In questa sezione, verranno presentate e discusse le principali misure diagnostiche utilizzate nell'ambito della meta-analisi.

La statistica DFFITS misura la variazione della stima complessiva dell'effetto quando si rimuove l' i -esimo studio. Viene definita come

$$\text{DFFITS}_i = \frac{\hat{\beta} - \hat{\beta}_{(-i)}}{\sqrt{h_{ii} (s_i^2 + \hat{\tau}_{(-i)}^2)}},$$

dove h_{ii} è il valore leva dello studio i -esimo, $\hat{\beta}$ è la stima sul dataset completo e $\hat{\beta}_{(-i)}$ è la stima *leave-one-out*. Valori DFFITS più elevati in valore assoluto suggeriscono che la rimozione dello studio produce una variazione rilevante nella stima dell'effetto complessivo. La soglia di allarme convenzionalmente adottata è $|\text{DFFITS}_i| > 3\sqrt{p/(k-p)}$, dove p è il numero di parametri stimati nel modello e k il numero di studi inclusi (Viechtbauer, 2010).

La distanza di Cook può essere interpretata come la distanza di Mahalanobis tra l'insieme completo dei valori predetti ottenuti includendo e, rispettivamente, escludendo l' i -esimo studio dal modello:

$$D_i = \frac{(\hat{\beta} - \hat{\beta}_{(-i)})^T [\text{Var}(\hat{\beta})]^{-1} (\hat{\beta} - \hat{\beta}_{(-i)})}{p}.$$

La misura D_i assume solo valori positivi e indica uno studio come influente quando è elevata. Viechtbauer (2010) segnala uno studio quando la percentuale cumulata inferiore di una distribuzione χ_p^2 , valutata nel punto D_i , supera il 50%. Convenzionalmente, si adotta il valore $D_i > 1$ come soglia numerica di allarme.

Il tasso di covarianza è il rapporto tra il determinante della matrice varianza-covarianza dei coefficienti stimata senza l' i -esimo studio e il determinante della stessa matrice sul dataset completo, ovvero

$$\text{COVRATIO}_i = \frac{\det[\text{Var}(\hat{\beta}_{(-i)})]}{\det[\text{Var}(\hat{\beta})]}.$$

Un valore inferiore a 1 indica che la rimozione dell' i -esimo studio fornisce stime più precise dei coefficienti del modello.

Esistono inoltre due misure diagnostiche complementari, basate sul principio *leave-one-out*. La prima, `tau2.del`, riporta il valore stimato di $\hat{\tau}_{(-i)}^2$ dopo aver escluso lo studio i -esimo. Studi la cui esclusione riduce sensibilmente $\hat{\tau}^2$ rispetto al valore complessivo, sono da considerarsi fonti rilevanti di eterogeneità. La seconda, `QE.del`, riporta il valore di $Q_{E(-i)}$ dopo l'esclusione dello studio i -esimo. Entrambe le misure non presentano soglie numeriche definite e vengono utilizzate come strumenti esplorativi: studi associati a riduzioni marcate di $\hat{\tau}_{(-i)}^2$ o $Q_{E(-i)}$ meritano attenzione (Viechtbauer & Cheung, 2010).

I valori leva, anche noti come *hat values*, misurano l'influenza potenziale di ogni studio sulla propria stima predetta. Nel contesto della meta-regressione, la matrice di proiezione è definita come

$$\mathbf{H} = \mathbf{X} (\mathbf{X}^T \mathbf{W} \mathbf{X})^{-1} \mathbf{X}^T \mathbf{W},$$

dove $\mathbf{X}$ è la matrice del disegno e $\mathbf{W} = \text{diag}(w_1, \dots, w_k)$ è la matrice diagonale dei pesi. I valori leva h_{ii} corrispondono agli elementi diagonali di $\mathbf{H}$ e misurano il contributo potenziale di ciascuno studio alla stima del modello. Uno studio viene considerato ad alta leva quando $h_{ii} > 3(p/k)$.

Un'ultima misura dell'influenza utile è il peso percentuale di ciascuno studio rispetto alla stima complessiva. Definito come

$$\omega_i = \frac{\hat{w}_i}{\sum_{j=1}^n \hat{w}_j} \quad (2.9)$$

dove w_i sono i pesi del modello a effetti casuali (2.6). Nel modello a effetti casuali senza covariate, il valore leva dello studio i -esimo h_{ii} coincide con il suo peso relativo ω_i . In generale, studi con peso molto elevato rispetto agli altri esercitano un'influenza rilevante sulla stima complessiva e meritano un'analisi diagnostica approfondita.

2.6.2 Analisi dei residui

L'analisi dei residui rappresenta uno strumento diagnostico fondamentale per valutare l'adeguatezza del modello stimato e identificare eventuali studi anomali. In particolare, i residui studentizzati risultano utili per l'identificazione di outlier, poiché standardizzano la distanza tra l'effetto osservato e quello previsto dal modello utilizzando una stima della varianza ottenuta escludendo lo studio i -esimo. Nel modello a effetti casuali, il

residuo studentizzato esternamente per lo studio i -esimo è definito come

$$t_i = \frac{y_i - \hat{\mu}_{(-i)}}{\sqrt{s_i^2 + \hat{\tau}_{(-i)}^2 + Var[\hat{\mu}_{(-i)}]}},$$

dove y_i rappresenta l'effect size osservato nello studio i -esimo, $\hat{\mu}_{(-i)}$ indica la stima dell'effetto medio ottenuta escludendo lo studio i -esimo, s_i^2 rappresenta la varianza *within-study*, $\hat{\tau}_{(-i)}^2$ la stima dell'eterogeneità ottenuta con approccio *leave-one-out*, $Var[\hat{\mu}_{(-i)}]$ indica la varianza della stima di $\hat{\mu}_{-i}$ del modello escluso l' i -esimo studio (Hedges & Olkin, 1985).

Valori elevati dei residui studentizzati in valore assoluto indicano studi poco compatibili con il modello stimato. Convenzionalmente, uno studio viene considerato potenziale outlier quando presenta un residuo studentizzato con valore assoluto superiore a 2, mentre valori superiori a 3 suggeriscono deviazioni particolarmente marcate. Oltre all'identificazione di outlier, l'analisi dei residui permette anche di valutare l'assunzione di normalità del modello attraverso il grafico quantile-quantile. Il *Q-Q Plot* confronta i quantili empirici dei residui con i corrispondenti quantili teorici della distribuzione Normale standard. Nel contesto della meta-analisi vengono spesso utilizzati i residui studentizzati, poiché tengono conto dell'eterogeneità e dell'influenza della singola osservazione. In presenza di un buon adattamento del modello, i punti dovrebbero disporsi approssimativamente lungo la diagonale del grafico. Deviazioni sistematiche dalla retta teorica possono invece suggerire la presenza di outlier, asimmetrie oppure possibili violazioni dell'assunzione di normalità (Viechtbauer & Cheung, 2010).

Capitolo 3

Analisi dei dati

Il seguente capitolo nasce dal dataset proposto da Zhang et al. (2026) e si prefigge l'obiettivo di indagare la relazione tra i disturbi del sonno e i disturbi dell'ansia negli adolescenti. Verrà prestata particolare attenzione a quattro fattori del sonno: qualità, durata, insonnia ed efficienza.

Gli studi considerati nel dataset originario di Zhang et al. (2026) sono 129 e riportano l'effetto misurato in termini di correlazione, *odds ratio* o *Hedge's g*. Siccome queste misure non sono direttamente confrontabili tra loro senza una procedura di conversione che richiederebbe assunzione aggiuntive, in questo elaborato vengono considerati solo gli studi riportanti la variabile di interesse in termini di correlazione di Pearson. Questa scelta consente di condurre la meta-analisi su una scala di misura omogenea, permettendo la comparabilità diretta tra gli studi inclusi.

Vengono dunque considerati solo 106 degli studi originari. Per ciascuno studio sono disponibili diverse informazioni:

- autori e l'anno di pubblicazione
- numerosità del campione
- tipologia di disegno dello studio
- strumento di misura del sonno utilizzato
- strumento di misura dell'ansia utilizzato
- fattore del sonno indagato
- area geografica relativa allo studio
- percentuale femminile del campione

- età media del campione

Tutte le analisi sono state sviluppate utilizzando il linguaggio di programmazione R (R Core Team, 2026) e gli strumenti contenuti nel pacchetto `metafor` (Viechtbauer, 2010). Si fissa il livello di significatività pari a $\alpha = 0.05$. I comandi R usati per l'elaborazione dei dati sono riportati in Appendice.

3.1 Descrizione del dataset

Prima di entrare nel vivo dell'analisi, è utile esplorare i dati a disposizione e comprenderne la struttura. Per ogni fattore del sonno indagato, il numero di studi è molto diverso e in alcuni casi limitato. Gli studi relativi al fattore qualità sono 54, durata 37, insonnia 11 e infine efficienza solo 4. Oltre al fattore del sonno indagato, per ogni studio sono disponibili diverse informazioni che rappresentano ulteriori covariate da includere in un'analisi di meta-regressione. Tali variabili consistono nella tipologia di disegno dello studio, l'area geografica, la percentuale femminile e l'età media del campione. Vengono escluse le variabili relative lo strumento utilizzato per misurare il sonno e l'ansia in quanto presentano un numero elevato di modalità con frequenze molto basse. Inoltre, originariamente veniva indicato il Paese in cui è stato svolto lo studio ma in questa analisi si considera il continente di provenienza, accorpando nella modalità "Altro" gli studi provenienti da Africa (1) e Sud America (2). Vengono riportate in Figura 3.1 alcune analisi di carattere esplorativo, sia univariate che bivariate.

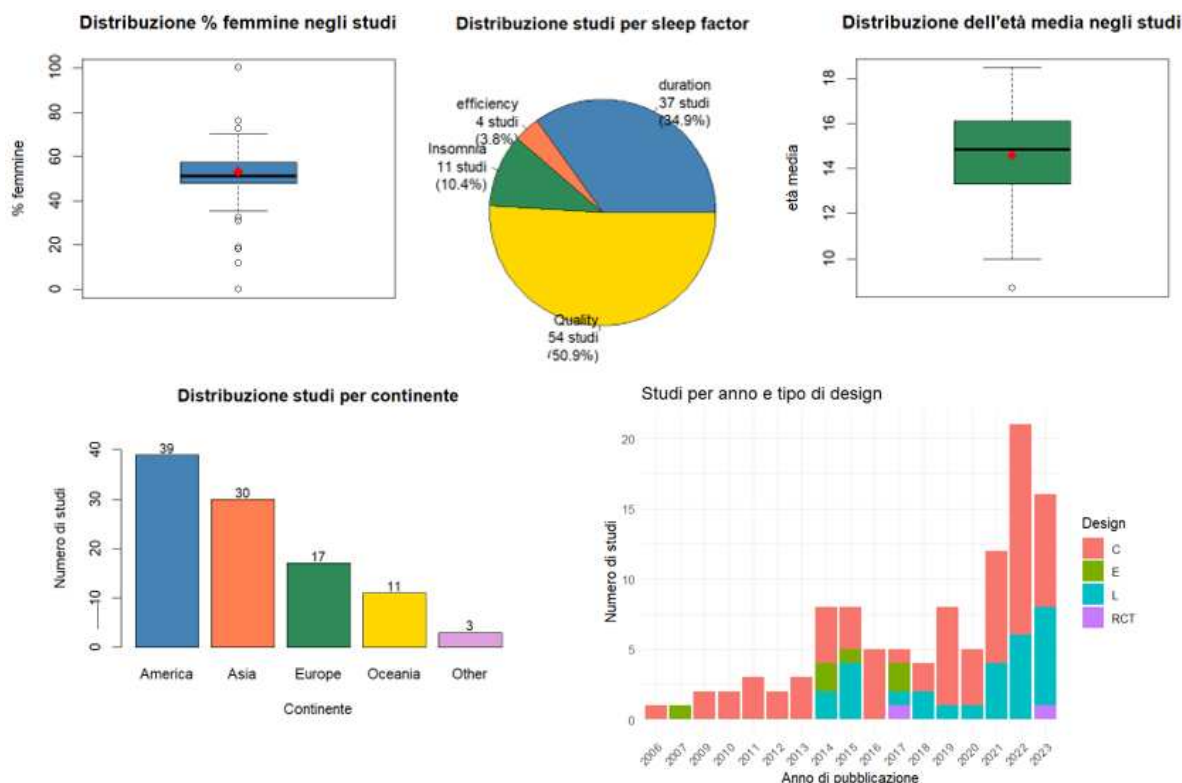


FIGURA 3.1: Da in alto a sinistra: boxplot percentuale femminile negli studi, diagramma circolare relativo alla distribuzione degli studi considerando il fattore del sonno indagato, boxplot dell'età media negli studi, istogramma della distribuzione degli studi per continente, istogramma della distribuzione degli studi per anno e tipo di design.

In media, i campioni usati dagli studi sono ben rappresentativi di entrambi i generi, con pochi casi isolati di valori anomali. Come già menzionato, il numero di studi per fattore del sonno indagato è molto eterogeneo, ciò porterà a conseguenze importanti in termini di robustezza delle conclusioni di meta-analisi e meta-regressione. L'età mediana è 14 anni, la distribuzione è abbastanza simmetrica con un singolo caso di valore anomalo verso l'estremo inferiore. La maggioranza degli studi si concentra in America, seguita dall'Asia. Europe e Oceania mostrano un distacco discreto di numerosità rispetto i primi due continenti. La modalità Altro, relativa a Africa e Sud America, ha invece una numerosità incredibilmente ridotta. In base agli studi selezionati per questa analisi, si nota che nel corso del tempo sono aumentati gli studi sull'argomento, mantenendo una prevalenza di studi cross-sezionali affiancati da studi longitudinali in rapida diffusione col passare degli anni.

La variabile di interesse y misura la correlazione tra il fattore del sonno indagato e il livello di ansia misurato. La correlazione è una misura statistica "standardizzata",

indica la forza e la direzione della relazione lineare tra due variabili quantitative. Viene calcolata attraverso il coefficiente di correlazione di Pearson r e presenta valori compresi tra -1 e +1, i quali rappresentano situazioni di perfetta correlazione negativa e positiva rispettivamente. Il coefficiente r si calcola dividendo la covarianza tra X e Y , per il prodotto delle rispettive deviazioni standard σ_X e σ_Y , ovvero

$$r = \frac{\text{Cov}(X, Y)}{\sigma_X \sigma_Y} = \frac{\sum_{i=1}^n (X_i - \bar{X})(Y_i - \bar{Y})}{\sqrt{\sum_{i=1}^n (X_i - \bar{X})^2} \sqrt{\sum_{i=1}^n (Y_i - \bar{Y})^2}}.$$

Rispetto al dataset originario, la variabile risposta è stata sottoposta a trasformazione di Fisher affinché la sua distribuzione si normalizzi. Con riferimento a Borenstein et al. (2021), i coefficienti di correlazione r non seguono una distribuzione normale essendo limitati tra -1 e +1. Questo comportamento si osserva in particolare quando i valori dei coefficienti si avvicinano agli estremi e quando si ha numerosità ridotta. Per ottenere una misura continua, non limitata e il più vicina possibile a una distribuzione normale, viene applicata la trasformazione z di Fisher. Tale trasformazione converte la correlazione r in un valore z , calcolato come

$$z_r = 0.5 \cdot \ln \left(\frac{1+r}{1-r} \right) = \text{arctanh}(r)$$

dove $\ln$ indica il logaritmo naturale. Dopo la trasformazione, la variabile z ottenuta ha distribuzione approssimativamente Normale. Lo standard error associato al nuovo valore z dipende unicamente dalla numerosità campionaria. La sua formula è $SE_z = \frac{1}{\sqrt{N-3}}$ dove N indica la dimensione campionaria dello studio a cui si riferisce il valore trasformato.

3.2 Analisi del dataset

3.2.1 Meta-analisi: modello a effetti fissi

Prima di proseguire con le analisi specifiche, si osserva la struttura dei dati suddivisi per fattore del sonno indagato. Viene utilizzato il forest plot come strumento grafico esplorativo, in quanto consente di riassumere agilmente le informazioni relative ai singoli studi e suggerisce visivamente la quantità di eterogeneità presente tra di essi (Lewis & Clarke, 2001; Borenstein et al., 2021).

Il grafico mostra per ciascuno studio considerato una stima puntuale dell'effetto, accompagnata dal relativo intervallo di confidenza al 95%. Ogni riga del grafico riporta a sinistra gli autori e l'anno di pubblicazione dello studio, mentre al centro si trova un

quadrato che rappresenta la stima dell'effetto d'interesse accompagnata dal suo intervallo di confidenza. La dimensione di tale quadrato è proporzionale al peso dello studio nell'analisi complessiva: più grande è il quadrato, maggiore è il peso attribuito allo studio e minore l'incertezza associata alla stima. Sul lato destro si trovano i valori numerici delle stime e degli estremi dei rispettivi intervalli di confidenza al 95%. Il peso attribuito a ogni studio è calcolato in modo inversamente proporzionale alla sua varianza. Di conseguenza, studi con quadrati grandi e intervalli di confidenza stretti, contribuiscono maggiormente alla stima complessiva. È evidente la presenza di eterogeneità tra gli studi quando le stime dell'effetto e i relativi intervalli di confidenza si discostano tra loro. L'ultima riga di ogni sottogruppo mostra l'effetto stimato quando tutti i singoli studi vengono combinati insieme.

Sleep factor: Qualità

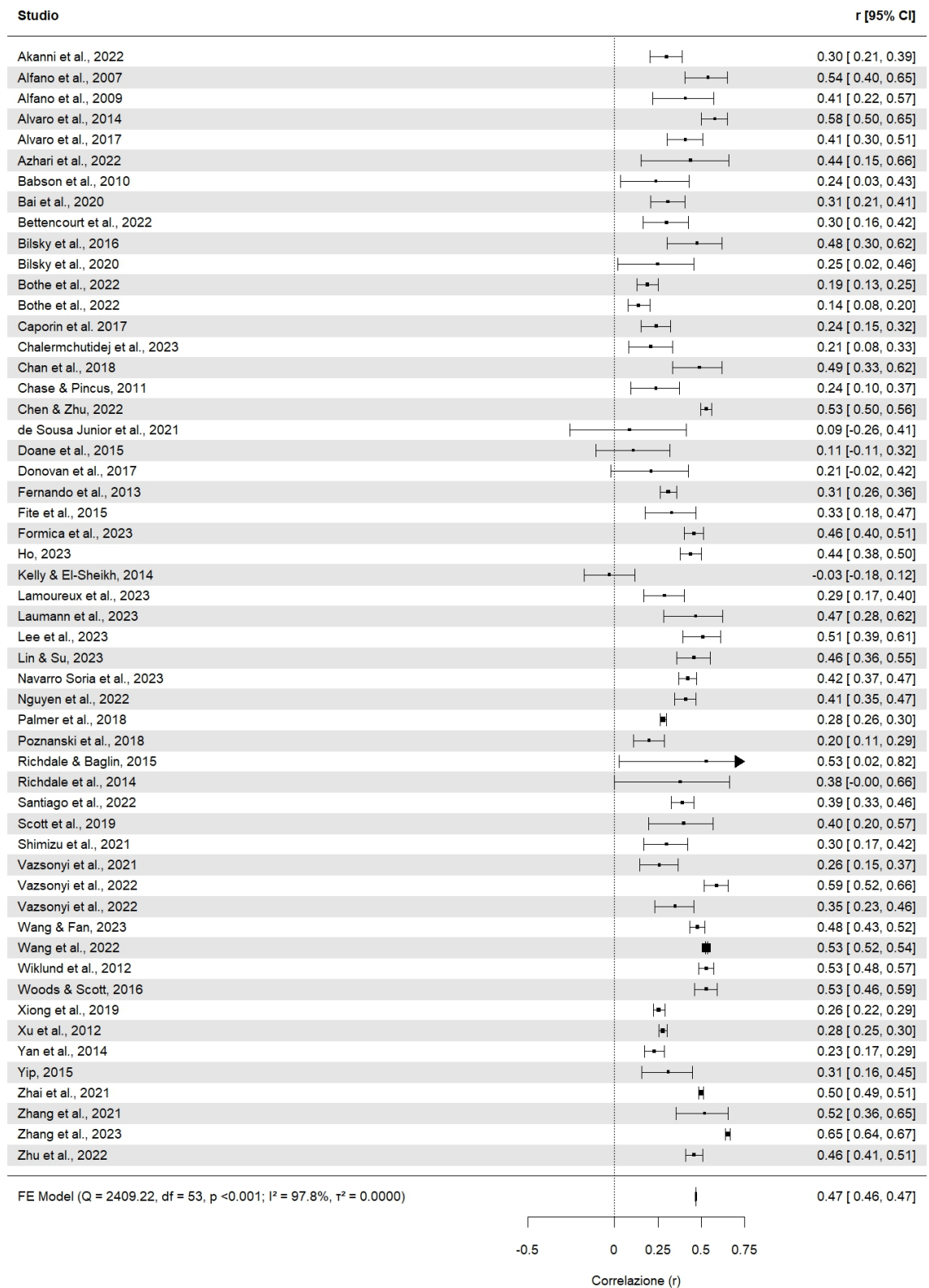


FIGURA 3.2: Forest plot degli studi relativi al fattore del sonno qualità

Sleep factor: Durata

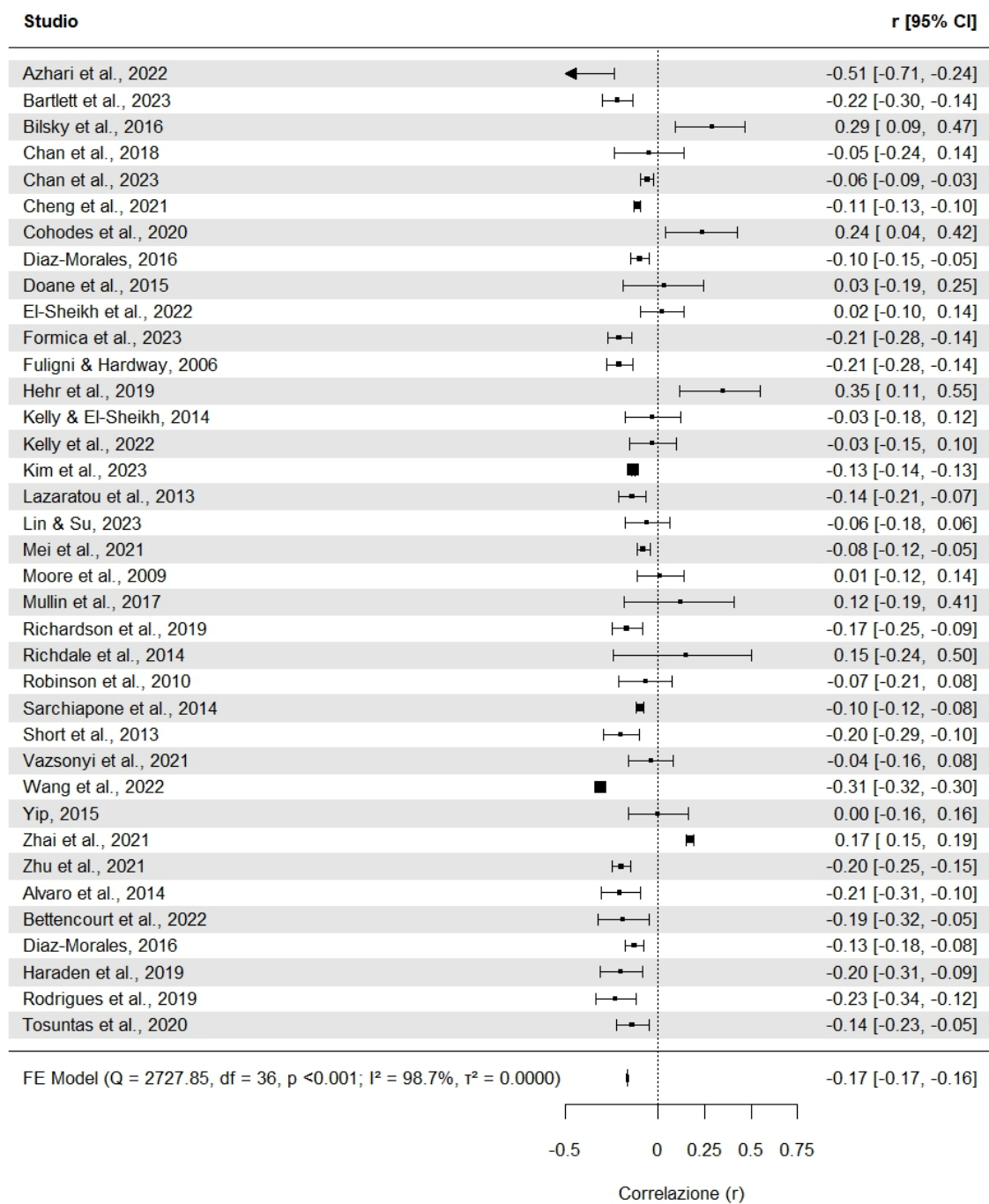


FIGURA 3.3: Forest plot degli studi relativi al fattore del sonno durata

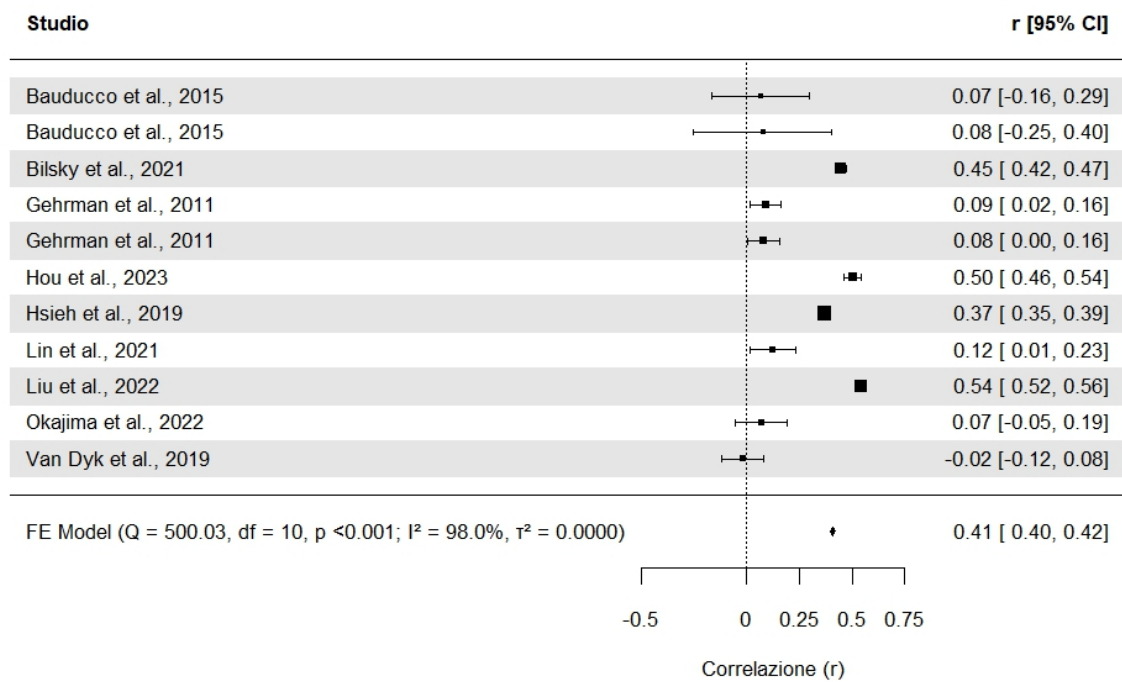
Sleep factor: Insonnia

FIGURA 3.4: Forest plot degli studi relativi al fattore del sonno insonnia

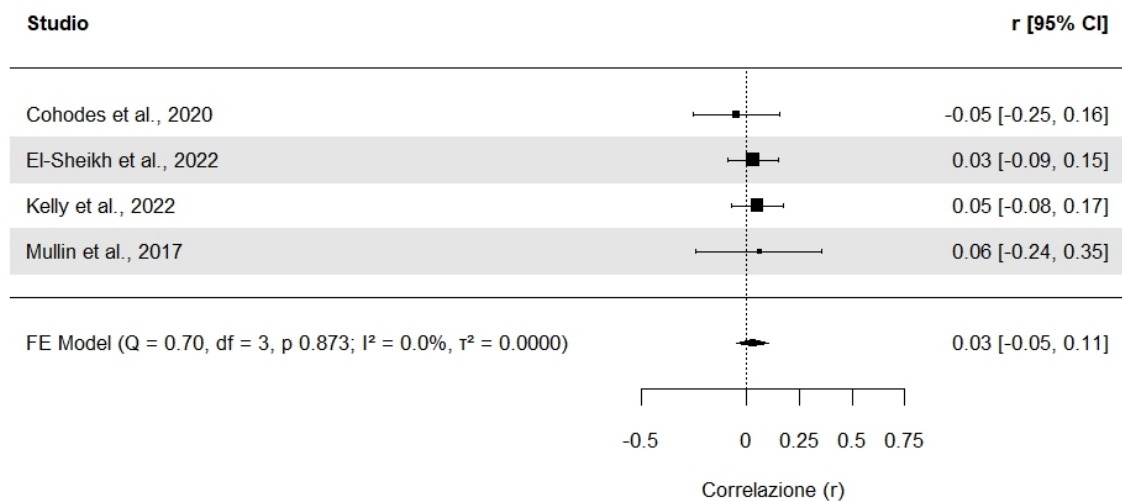
Sleep factor: Efficienza

FIGURA 3.5: Forest plot degli studi relativi al fattore del sonno efficienza

Nelle Figure 3.2, 3.3, 3.4 e 3.5 vengono rappresentati i forest plot del dataset esaminato, con dati raggruppati per fattore del sonno indagato. Si nota che gli effetti dei singoli studi sembrano discostarsi tra loro, sia all'interno di ciascun sottogruppo sia considerando il dataset complessivo.

Gli studi relativi alla qualità del sonno mostrano correlazioni positive, con intervalli di confidenza che raramente includono lo zero. Tale comportamento suggerisce che maggiore è la scarsa qualità del sonno e maggiori sono i livelli di ansia associati. Gli studi sulla durata mostrano un comportamento opposto: le stime puntuali sono prevalentemente negative, suggerendo che una minore durata del sonno sia associata a livelli più elevati di ansia. Tale fattore presenta diversi studi con effetti non significativi in quanto gli intervalli di confidenza attraversano lo zero. Gli studi sull'insonnia mostrano stime prevalentemente positive mentre quelli relativi all'efficienza del sonno mostrano risultati inconclusivi in quanto gli intervalli di confidenza sono ampi e attraversano lo zero. In generale, parecchi studi riportano intervalli di confidenza molto ampi e con quadrati piccoli. Tutti questi elementi suggeriscono la presenza di forte eterogeneità tra gli studi.

Si adatta in via preliminare un modello a effetti fissi per confermare formalmente la sua inadeguatezza dovuta a una supposta presenza di eterogeneità tra gli studi. La stima puntuale del coefficiente β_{FE} è pari a 0.126 con standard error associato pari a 0.002, quindi la stima risulta significativamente diversa da zero. Vengono fornite le statistiche di valutazione dell'eterogeneità I^2 e H^2 , pari rispettivamente a 99.71% e 347.22. Valori così elevati rappresentano un forte segnale della presenza di una notevole eterogeneità tra gli studi. Si riporta inoltre il test per l'eterogeneità basato sulla statistica Q di Cochran, che assume valore pari a 36457.666. L'ipotesi nulla di omogeneità viene rifiutata per valori elevati della statistica test, in questo caso con p-value inferiore a 0.0001, confermando quindi la presenza di variabilità significativa tra gli studi analizzati.

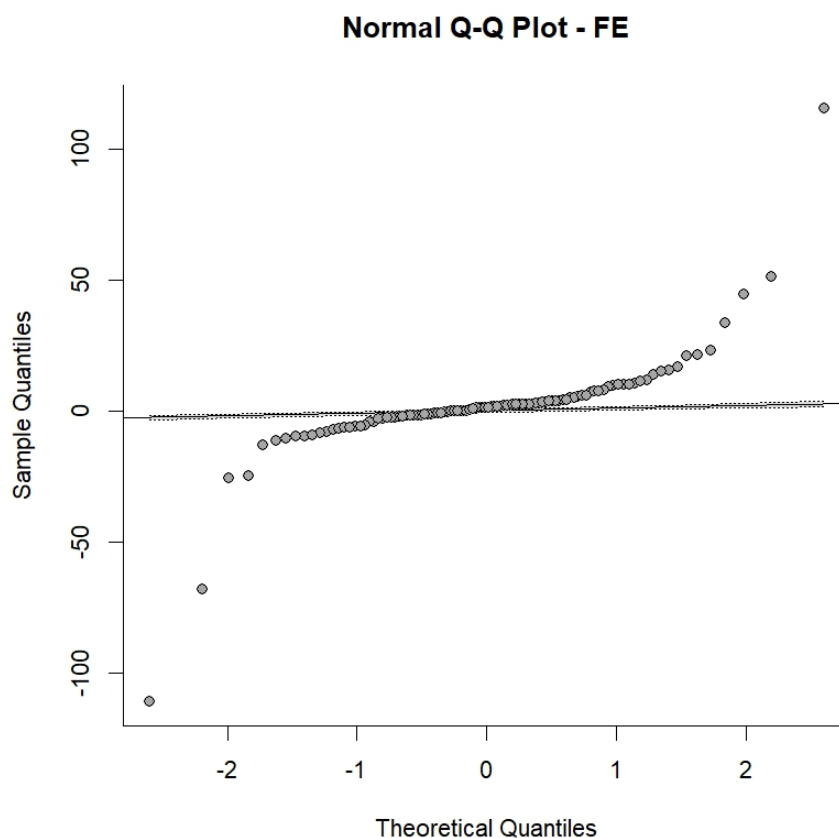


FIGURA 3.6: Q-Q plot del modello a effetti fissi stimato per il dataset completo

Risulta evidente che l'adattamento del modello a effetti fissi non è soddisfacente. Il grafico quantile-quantile in Figura 3.6 lo conferma: si osservano notevoli deviazioni tra i quantili empirici e quelli teorici (Viechtbauer, 2010). Il modello a effetti fissi mostra chiaramente di aver raggiunto il proprio limite, in quanto assume un'unica fonte di eterogeneità data dalla variabilità *within study*, ovvero dovuta alle procedure di campionamento interne di ciascuno studio. È necessario però considerare un'ulteriore fonte di variabilità, rappresentata dalla varianza *between-studies*, facendo quindi riferimento a un modello a effetti casuali.

3.2.2 Meta-analisi: modello a effetti casuali

Si considera ora il modello a effetti casuali per tenere conto delle molteplici fonti di eterogeneità tra i dati. Vengono confrontati i modelli ottenuti col metodo di DerSimonian e Laird, di Sidik-Jonkman, di massima verosimiglianza e di massima verosimiglianza ristretta.

Metodo	Stima	SE	Z-value	p-value	$IC_{95\%}$	AIC	BIC
DL	0.197	0.038	5.219	< .0001	[0.123, 0.272]	52.918	58.245
ML	0.197	0.027	7.229	< .0001	[0.144, 0.250]	34.107	39.434
REML	0.197	0.027	7.195	< .0001	[0.143, 0.251]	34.807	40.115
SJ	0.197	0.027	7.244	< .0001	[0.144, 0.250]	34.108	39.435

TABELLA 3.1: Stima, deviazione standard associata, valore della statistica test, p-value osservato, intervallo di confidenza al 95% dell'intercetta del modello a effetti casuali adottato con i metodi di DerSimonian e Laird (DL), Sidik-Jonkman (SJ), massima verosimiglianza (ML) e massima verosimiglianza ristretta (REML) sul dataset completo.

La Tabella 3.1 contiene i risultati principali dei modelli adattati con i diversi metodi sopracitati. Il parametro stimato è pari a $\beta_{RE} = 0.197$, approssimativamente uguale tra i diversi metodi adottati. Il parametro stimato è positivo e significativamente diverso da zero, dunque i disturbi d'ansia sono maggiori quando sono presenti disturbi del sonno. Rispetto al modello a effetti fissi, il coefficiente relativo l'intercetta del modello è superiore. Nella stessa tabella vengono inoltre riportati i valori dei criteri d'informazione AIC e BIC, utilizzati per selezionare il modello più adeguato. Siccome il metodo DL non ottimizza una vera verosimiglianza, non è confrontabile in termini AIC con gli altri metodi. Tra questi, l'approccio della massima verosimiglianza risulta essere il più parsimonioso, con i valori AIC e BIC più bassi, pari rispettivamente a 34.107 e 39.434. Segue molto da vicino il metodo di Sidik-Jonkman, mentre il metodo della massima verosimiglianza ristretta mostra valori leggermente superiori.

Metodo	τ^2	$SE(\tau^2)$	I^2	H^2	Q
DL	0.145	0.068	99.71%	347.22	36457.666
ML	0.073	0.011	99.43%	174.42	36457.666
REML	0.073	0.011	99.43%	176.15	36457.666
SJ	0.072	0.010	99.42%	173.62	36457.666

TABELLA 3.2: Risultati relativi all'eterogeneità ottenuti dall'applicazione del modello a effetti casuali tramite i metodi di DerSimonian e Laird (DL), Sidik-Jonkman (SJ), massima verosimiglianza (ML) e massima verosimiglianza ristretta (REML) sul dataset completo

La Tabella 3.2 contiene invece le stime delle statistiche utilizzate per valutare l'eterogeneità. Tutti e quattro i metodi considerati segnalano una notevole quantità di variabilità tra gli studi. La statistica I^2 risulta molto elevata per tutti i metodi considerati. Si verifica la bontà di adattamento dei modelli confrontando i rispettivi grafici quantile-quantile in Figura 3.7. Rispetto al modello a effetti fissi, nei modelli a effetti casuali si nota un maggior allineamento tra i quantili empirici e i quantili teorici. Considerati tutti questi elementi, si conferma la scelta del modello a effetti casuali in quanto presenta un adattamento ai dati decisamente migliore.

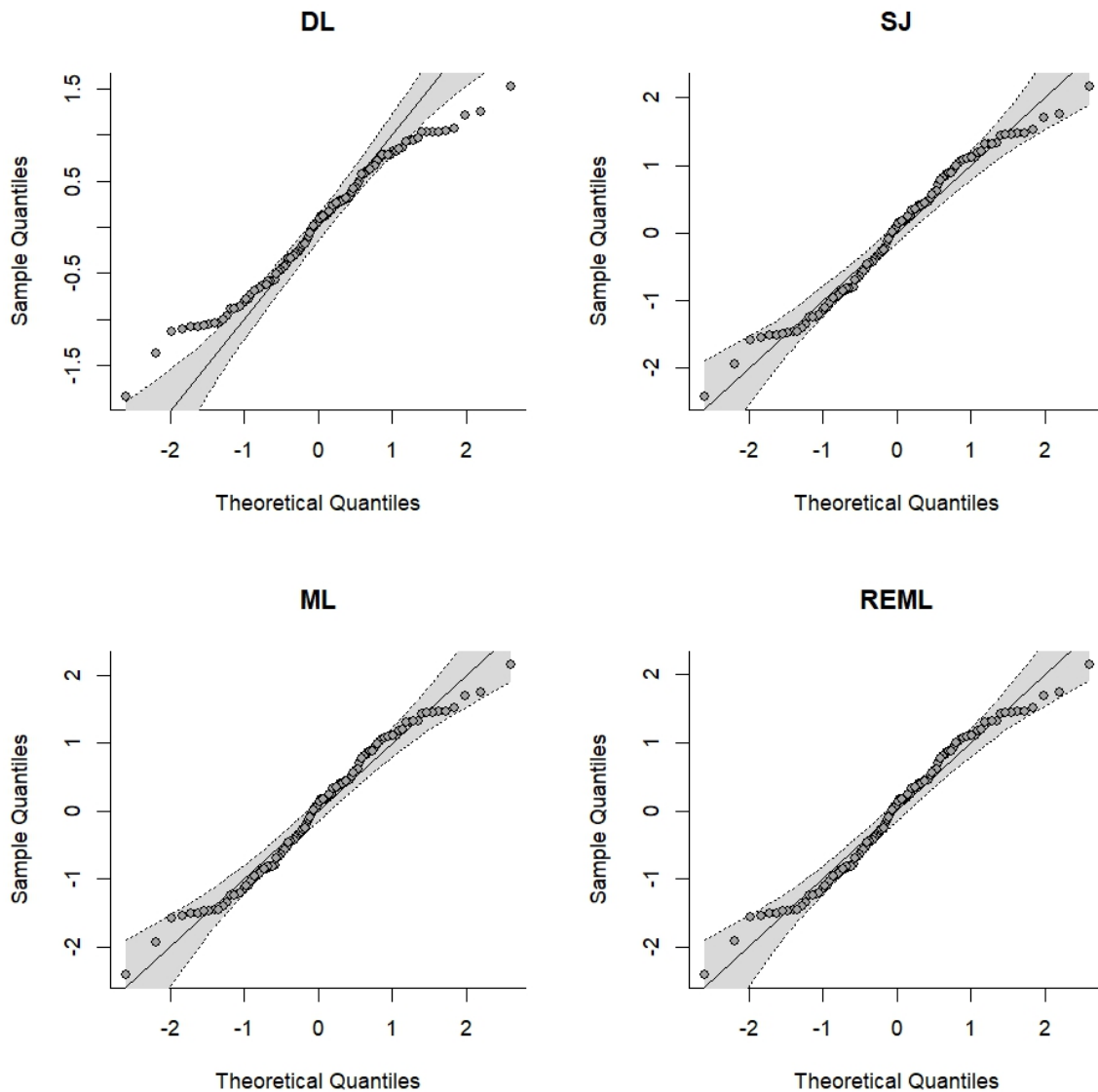


FIGURA 3.7: Q-Q plot del modello a effetti casuali tramite i metodi di DerSimonian e Laird (DL), Sidik-Jonkman (SJ), massima verosimiglianza (ML) e massima verosimiglianza ristretta (REML) sul dataset completo

3.2.3 Meta-regressione

Il modello di meta-analisi a effetti casuali ha consentito la stima di un effetto medio tenendo conto della variabilità tra gli studi, ma non fornisce una spiegazione delle sue cause. Dalle analisi precedenti, emergono misure di eterogeneità molto elevate. Ciò rende evidente la presenza di una quota sostanziale di variabilità tra gli studi non spiegata. La meta-regressione ha come obiettivo l'identificazione delle caratteristiche degli studi che contribuiscono all'eterogeneità osservata. Si va quindi a estendere il modello a effetti casuali introducendo variabili esplicative che riescano a spiegare parte di questa variabilità.

Si considerano le seguenti variabili esplicative: il disegno dello studio, la percentuale femminile, l'età media, il fattore del sonno e il continente di riferimento. Si procede ad adattare un modello di meta-regressione con tutte le covariate sopracitate per ciascun metodo considerato nella meta-analisi. I risultati sono robusti in quanto portano alle medesime conclusioni per tutti i metodi DL, SJ, ML, e REML. Dai risultati della meta-analisi, il metodo della massima verosimiglianza forniva il modello più parsimonioso in quanto avente i valori AIC e BIC più bassi tra i quattro metodi adottati. Tuttavia, la letteratura raccomanda la massima verosimiglianza ristretta come approccio standard in quanto corregge il bias di stima di τ^2 . Inoltre, le differenze nei valori AIC e BIC dei due metodi sono minime. Per tali motivi, si sceglie di proseguire le analisi considerando da qui in avanti solo l'approccio della massima verosimiglianza ristretta (REML).

Il modello di meta-regressione che considera tutte le potenziali covariate mostra misure di eterogeneità inferiori rispetto al modello di meta-analisi. In particolare, si osservano $I^2 = 97.91\%$, $H^2 = 47.91$ e $R^2 = 65.02\%$. Tale diminuzione suggerisce che le variabili introdotte nel modello riescono a spiegare una quota rilevante della variabilità tra gli studi. Inoltre, entrambi i criteri d'informazione diminuiscono, risultando ora pari a AIC=-22.531 e BIC=10.991.

Si procede alla selezione di un modello ridotto rimuovendo le variabili associate a p-value non significativi. Vengono quindi escluse dal modello le variabili relative al disegno dello studio, alla percentuale femminile, all'età media e al continente di riferimento. In Tabella 3.3 sono riportati i risultati del nuovo modello ridotto, che considera come unica covariata il fattore del sonno indagato.

Parametro	Stima	SE	Z-value	p-value	IC
Intercetta	-0.088	0.028	-3.154	0.002	[-0.143, -0.033]
sleep_factorEfficiency	0.110	0.096	1.150	0.250	[-0.078, 0.298]
sleep_factorInsomnia	0.338	0.058	5.858	< .001	[0.225, 0.452]
sleep_factorQuality	0.484	0.036	13.227	< .001	[0.413, 0.556]

TABELLA 3.3: Risultati ottenuti tramite il modello di meta-regressione con la sola covariata relativa al fattore del sonno indagato

Una volta rimosse le covariate non significative, si osservano in generale p-value molto bassi per i coefficienti associati ai principali fattori del sonno. Il livello di riferimento è il fattore del sonno relativo alla durata. Ad esclusione dell'efficienza, si osservano p-value molto bassi associati ai coefficienti relativi all'intercetta, alla qualità del sonno e all'insonnia.

Le misure di eterogeneità aumentano leggermente rispetto al modello completo. Si osservano $I^2 = 98.07\%$ e $H^2 = 51.73$. L'indice relativo alla quantità di variabilità spiegata aumenta di poco invece, raggiungendo $R^2 = 66.78\%$, rendendo chiaro l'effetto importante della variabile *sleep_factor*. In particolare, rispetto al modello completo la stima di τ^2 diminuisce da 0.026 (SE 0.005) a 0.024 (SE=0.004) nel modello ridotto. Viene inoltre calcolato il test per l'eterogeneità residua: la statistica test Q_E è pari a 5637.799, con p-value associato inferiore a 0.001. Ciò indica che rimane una quota di eterogeneità che il fattore del sonno non è in grado di spiegare. Viene effettuato un ulteriore test, al fine di verificare la significatività associata ai moderatori. La statistica test Q_M assume valore pari a 181.024, quindi l'ipotesi nulla viene rifiutata con p-value inferiore a 0.001. Tale risultato indica che la variabile esplicativa introdotta è significativamente diversa da zero, dunque si preferisce il modello di meta-regressione al modello di meta-analisi.

Di seguito si interpretano i parametri del modello ridotto di meta-regressione a effetti casuali, al fine di comprendere meglio le dinamiche interne al fenomeno d'interesse. Per facilitarne l'interpretazione, si applica ai coefficienti di stima la trasformazione inversa di Fisher $\tanh()$ per ricavare la correlazione stimata per ciascun gruppo, calcolata come $\tanh(\text{intercetta} + \text{coefficiente})$. La nuova stima esprime dunque l'effetto dei parametri in termini di correlazione r e fornisce risultati interessanti e coerenti con quanto riportato da Zhang et al. (2026). Il livello di riferimento è il fattore del sonno durata: l'intercetta corrisponde a una correlazione stimata $r \approx -0.09$, indicando che una minore durata del sonno è associata a livelli lievemente più elevati di ansia. Per il fattore efficienza si ottiene

$r \approx 0.02$, ma il coefficiente non risulta significativo ($p=0.250$). Non si raggiungono risultati robusti per questo fattore, anche in considerazione del numero molto ridotto di studi disponibili ($k=4$). Relativamente all'insonnia, la correlazione stimata è $r \approx 0.24$, con una differenza rispetto alla durata di circa 0.33 e un p-value molto basso. Questo risultato è robusto e indica che l'insonnia è fortemente associata a livelli più elevati di ansia rispetto alla durata del sonno. Infine, una peggiore qualità del sonno risulta fortemente associata a livelli di ansia più elevati, registrando $r \approx 0.38$, con una differenza rispetto la durata di circa 0.47. La qualità del sonno rappresenta il predittore più forte tra i fattori analizzati.

3.2.4 Diagnostica del modello

Per valutare l'adeguatezza del modello stimato, è necessario verificare che le principali assunzioni di base vengano rispettate. Un primo controllo riguarda la distribuzione dei residui. Tale verifica viene effettuata attraverso un grafico quantile-quantile che permette di confrontare i residui osservati con quelli attesi sotto ipotesi di distribuzione Normale (Viechtbauer, 2010).

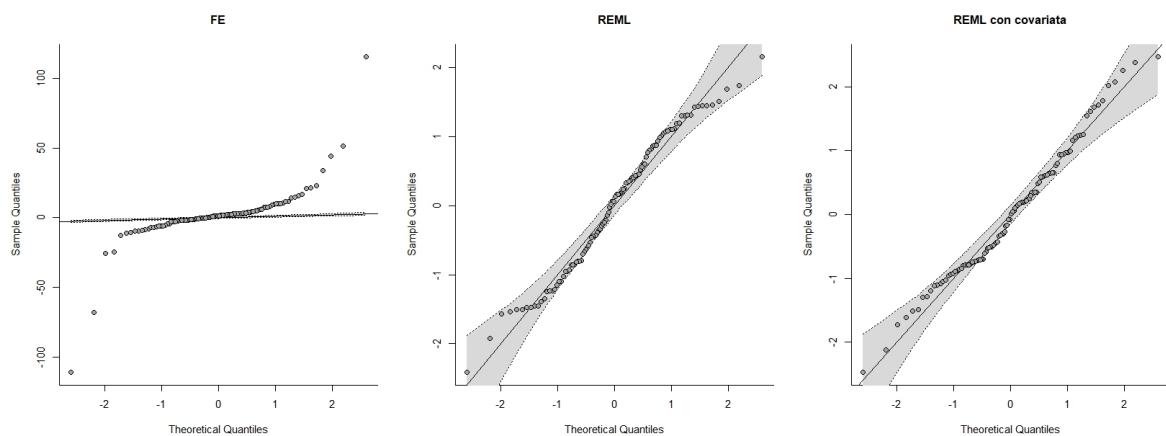


FIGURA 3.8: Da sinistra, Q-Q plot del modello di meta-analisi a effetti fissi, del modello di meta-analisi a effetti casuali con metodo REML e del modello di meta-regressione con covariata *sleep_factor*

Nella Figura 3.8, si compara graficamente la bontà di adattamento dei tre modelli esaminati fino a questo punto attraverso i rispettivi grafici quantile-quantile. Nel pannello centrale, si è deciso di riportare il Q-Q plot del modello di meta-analisi a effetti casuali stimato con il metodo della massima verosimiglianza ristretta, per coerenza col metodo del successivo modello di meta-regressione. Dall'analisi dei grafici emerge un progressivo miglioramento dell'adattamento del modello ai dati. Diventa chiaro come

il passaggio dal modello a effetti fissi al modello a effetti casuali sia fondamentale per tenere conto dell'eterogeneità tra gli studi. Un ulteriore miglioramento si osserva con l'introduzione nel modello di una covariata significativa rappresentata dal fattore del sonno indagato. Tale variabile contribuisce a spiegare parte della variabilità residua.

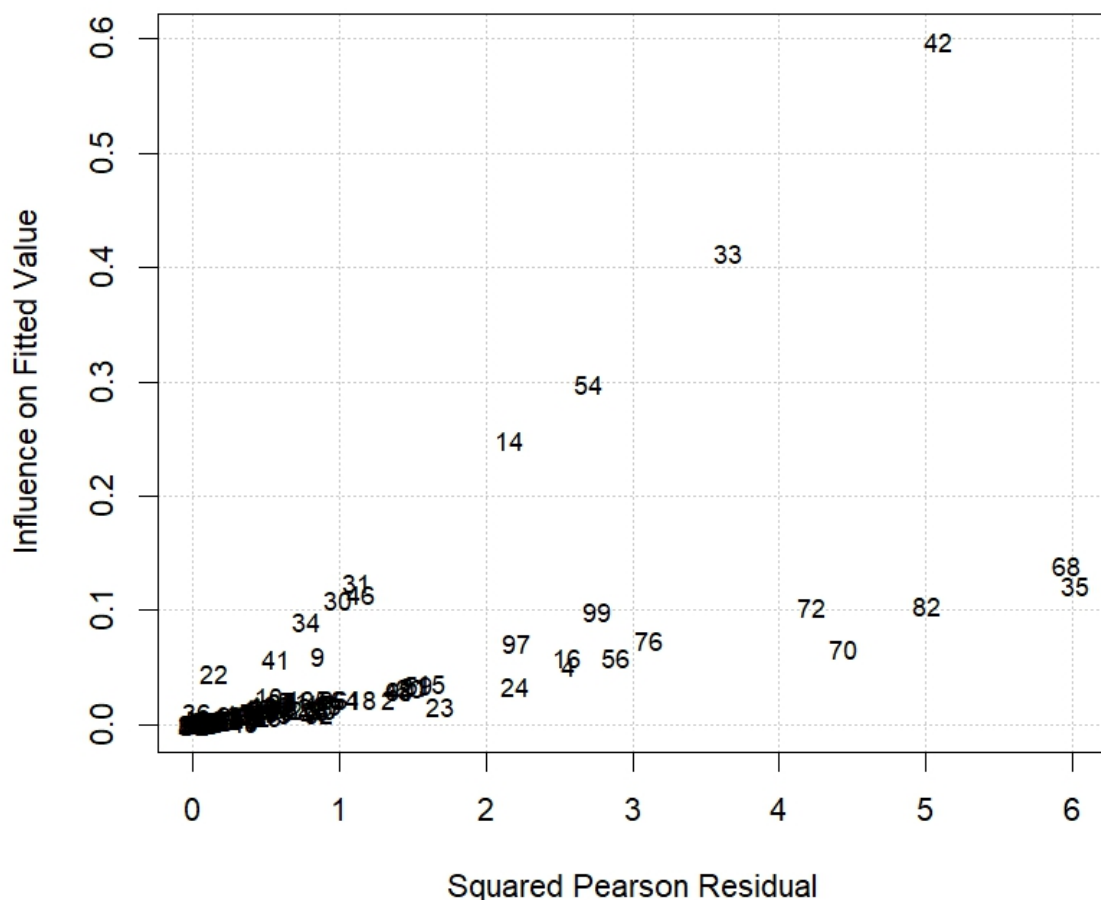


FIGURA 3.9: Baujat plot del modello di meta-regressione a effetti casuali con metodo della massima verosimiglianza ristretta sul dataset completo.

Un ulteriore controllo diagnostico importante riguarda l'identificazione di studi potenzialmente anomali o particolarmente influenti. A tale scopo, il Baujat plot presente in Figura 3.9 rappresenta un utile strumento diagnostico in quanto permette di identificare le principali fonti di eterogeneità tra gli studi. Sull'asse delle ascisse viene riportato il valore dei residui di Pearson al quadrato per ogni studio, che rappresenta il contributo individuale rispetto alla statistica di eterogeneità residua Q_E . L'asse delle ordinate presenta invece l'influenza di ogni studio, definita come la differenza standardizzata al

quadrato tra la stima globale basata sul modello a effetti fissi con e senza l'*i*-esimo studio nel modello (Baujat et al., 2002; Viechtbauer, 2010). Gli studi collocati nell'area in alto a destra del grafico vengono riconosciuti come potenzialmente problematici in quanto contribuiscono maggiormente sia all'eterogeneità sia all'influenza sulla stima complessiva.

Dal grafico emergono in particolari gli studi 33 e 42, entrambi molto influenti ed eterogenei. Inoltre, gli studi 35, 68, 70, 72 e 82 vengono riconosciuti come fonte importante di eterogeneità, nonostante non siano particolarmente influenti. Diventa necessario ricorrere ad ulteriori strumenti di diagnostica per verificare l'influenza complessiva degli studi segnalati e valutarne la loro esclusione dalle analisi.

Un altro strumento diagnostico utile è il grafico dei punti influenti (Viechtbauer & Cheung, 2010). In Figura 3.10, gli otto grafici mostrati aiutano a identificare studi anomali e influenti attraverso diverse misure. In particolare, sono raffigurati i residui studentizzati, i valori DFFITS, le distanze di Cook, i tassi di covarianza, le quantità di eterogeneità calcolata eliminando l'*i*-esima osservazione, i valori *leave-one-out* del test dell'eterogeneità, i valori *leverage* e i pesi relativi i singoli studi sul risultato complessivo.

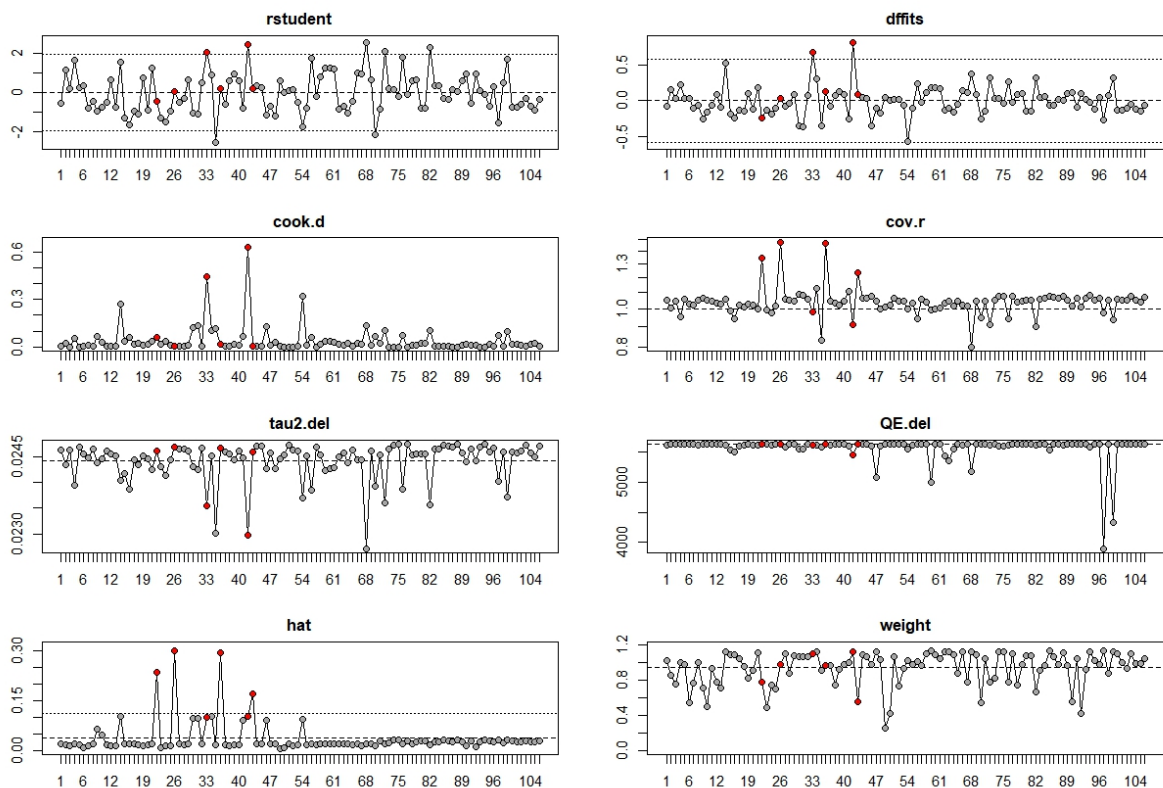


FIGURA 3.10: Grafico dei punti influenti del modello di meta-regressione a effetti casuali sul dataset completo.

I risultati sono sintetizzati in Tabella 3.4, dove sono riportati i limiti numerici, ove

disponibili, delle singole misure utilizzate per identificare studi influenti. Per ciascuna misura, vengono segnalati studi specifici come potenzialmente problematici.

Misura diagnostica	Limite di allarme	Studi segnalati
$r_{student}$	$> 2 $	33, 35, 42, 68, 70, 72, 82
DFFITS	0.594	33, 42
Cook's distance	$> 1 $	nessuno
Cov.r	< 1	4, 15, 16, 21, 23, 24, 33, 35, 42, 54, 56, 59, 68, 70, 72, 76, 82, 97, 99
Hat values	0.113	22, 26, 36, 43

TABELLA 3.4: Riepilogo degli studi segnalati dalle misure diagnostiche nel grafico dei punti influenti del modello di meta-regressione a effetti casuali sull'intero dataset

Nel complesso, i risultati riportati confermano quanto emerso dal Baujat plot. In particolare, gli studi 33 e 42 risultano i casi più critici, in quanto contemporaneamente influenti sulla stima del modello e fortemente associati all'eterogeneità residua. Ulteriori studi segnalati sono il numero 35, 68, 70, 72 e 82, in quanto sembrano contribuire principalmente all'eterogeneità nonostante mostrino un'influenza meno marcata sulla stima complessiva. Di fronte a tali evidenze, si ritiene opportuno procedere con un'analisi di sensibilità.

L'analisi di sensibilità costituisce un passaggio essenziale nelle meta-analisi, in quanto consente di verificare la stabilità delle stime rispetto all'inclusione o esclusione di studi potenzialmente influenti (Borenstein et al., 2021; Higgins et al., 2024). Si procede con l'analisi stimando due modelli di meta-regressione con covariata *sleep_factor* su dataset ridotti. Il primo dataset esclude gli studi 33 e 42, ritenuti i più critici in quanto contemporaneamente influenti ed eterogenei. Il secondo dataset adotta un criterio più restrittivo, escludendo gli studi 33, 35, 42, 68, 70, 72 e 82. Tali studi erano stati segnalati sia dal Baujat plot e sia da due delle misure diagnostiche utilizzate, i residui studentizzati e i tassi di covarianza. I risultati dei modelli adattati sono confrontati in Tabella 3.5.

Dataset	AIC	τ^2	I^2	H^2	R^2
Completo	-57.712	0.024	98.07%	51.73	66.78%
Ridotto 1	-65.507	0.022	97.80%	45.50	69.87%
Ridotto 2	-88.067	0.016	97.16%	35.26	75.53%

TABELLA 3.5: Confronto delle misure di eterogeneità tra il modello di meta-regressione sul dataset completo e i due dataset ridotti nell'analisi di sensibilità

Dal confronto tra i modelli emerge un quadro coerente: le misure di eterogeneità migliorano progressivamente con l'esclusione di più studi. In particolare, si registra una diminuzione notevole per il parametro τ^2 che passa da 0.024 (SE=0.004) a 0.016 (SE=0.003). Inoltre, l'indice R^2 aumenta da 66.78% a 75.53%, indicando che gli studi rimossi contribuivano in misura rilevante alla variabilità residua. Il criterio AIC diminuisce sensibilmente, confermando un adattamento ai dati in miglioramento.

Per quanto riguarda le stime dei coefficienti, la direzione e la significatività dei fattori rimangono invariate in tutti e tre i modelli adattati. La qualità del sonno rimane il predittore più forte e stabile, con stime comprese tra 0.484 e 0.498. Il coefficiente relativo all'insonnia subisce una riduzione più marcata, passando da 0.338 nel modello completo a 0.256 con il primo dataset ridotto e 0.271 col secondo. Una prima variazione così forte si attribuisce al fatto che entrambi gli studi esclusi dal primo dataset ridotto, indagano il fattore insonnia e riportano correlazioni particolarmente elevate (studio 33 presenta $r = 0.503$ e studio 42 $r = 0.540$). Nonostante questa riduzione, il coefficiente rimane altamente significativo in entrambe le analisi di sensibilità. Invece il fattore efficienza continua a risultare non significativo in tutti i modelli.

Nel complesso, i risultati dell'analisi di sensibilità confermano la robustezza del modello: l'esclusione degli studi individuati dalla diagnostica non modifica le conclusioni principali. Anzi, le nuove analisi producono modelli con eterogeneità residua inferiore e presentano migliore adattamento ai dati.

3.2.5 Publication bias

In una meta-analisi, la validità delle conclusioni dipende non solo dall'adeguatezza del modello statistico adottato, ma anche dalla rappresentatività degli studi inclusi. In letteratura è ampiamente documentata la tendenza a pubblicare solo studi con risultati statisticamente significativi, mentre studi con risultati nulli o non significativi trovano più difficilmente spazio di pubblicazione. Tale fenomeno, noto come publication bias,

introduce una distorsione sistematica nella selezione degli studi inclusi nella meta-analisi e può portare a una sovrastima della magnitudine dell'effetto complessivo. Borenstein et al. (2021) sottolineano come la selezione non casuale degli studi inclusi in una meta-analisi possa produrre stime pooled distorte, soprattutto in presenza di studi con numerosità campionaria ridotta. Tale bias determina una percezione distorta dell'effetto reale del fenomeno indagato. Inoltre, la presenza di publication bias comporta un impiego non ottimale di tempo e risorse, in quanto esclude risultati nulli o non significativi che costituiscono comunque un'importante fonte di informazione.

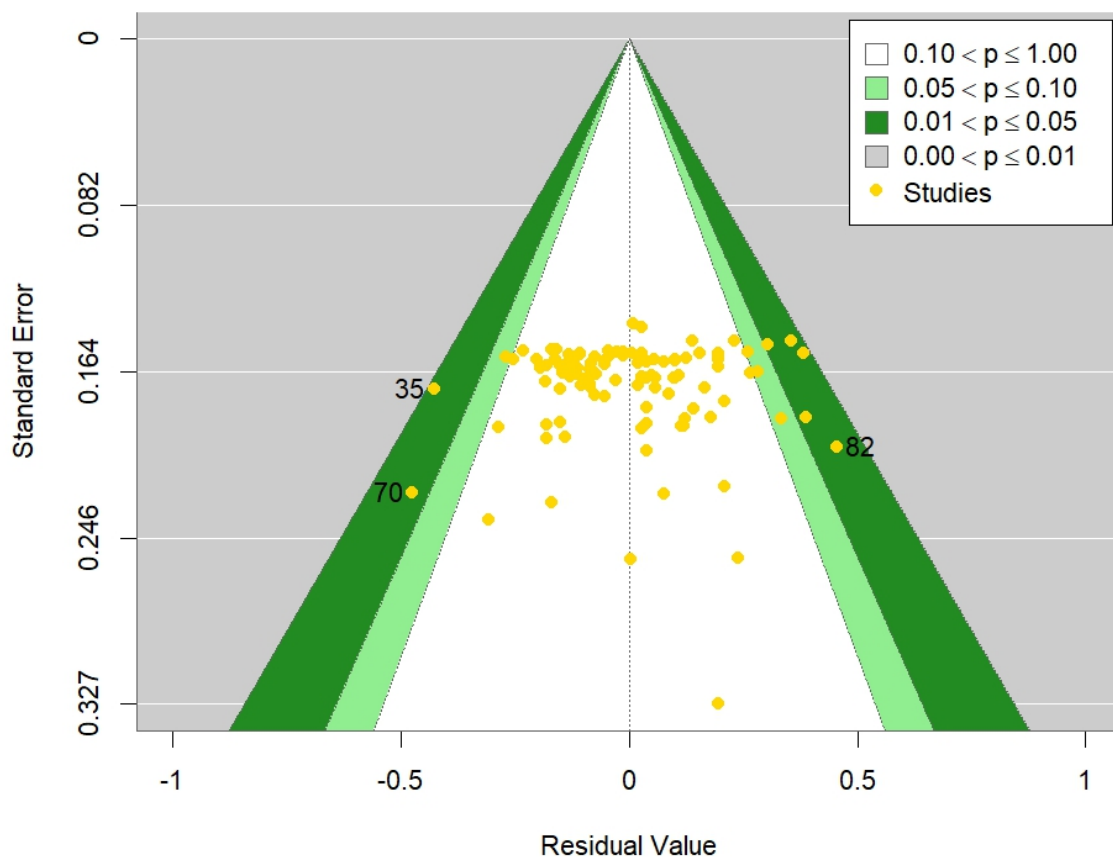


FIGURA 3.11: Contour-enhanced funnel plot dei residui standardizzati del modello di meta-regressione a effetti casuali

Per valutare la presenza di publication bias nella presente meta-analisi, è riportato in Figura 3.11 il contour-enhanced funnel plot costruito sui residui del modello di meta-regressione. Il grafico mostra bande distinte per colore che indicano le soglie di significatività statistica corrispondenti a $p \leq 0.01$, $p \leq 0.05$ e $p \leq 0.10$. Sull'asse delle ascisse sono riportati i valori dei residui standardizzati del modello, mentre sull'asse

delle ordinate viene riportato lo standard error associato a ciascuno studio, con scala invertita affinché gli studi più precisi, quindi caratterizzati da campioni più ampi, si collochino nella parte superiore del grafico. Al contrario, gli studi meno precisi sono rappresentati sul fondo dell'area di confidenza. In assenza di publication bias, ci si aspetta una distribuzione simmetrica degli studi attorno allo zero, con prevalenza nelle regioni di non significatività statistica (Viechtbauer, 2010).

Nel grafico in Figura 3.11 si nota che gli studi considerati in questa meta-analisi sono dispersi in modo abbastanza simmetrico, senza evidenti pattern di asimmetria o aree di assenza di studi. Alcuni studi risultano più esterni rispetto ad altri, pur rimanendo all'interno delle bande di confidenza. Nel complesso, non emergono evidenze grafiche di distorsioni sistematiche riconducibili a publication bias.

Tale conclusione viene confermata col test di Egger. Si tratta di un test statistico che verifica l'ipotesi nulla di simmetria nel funnel plot. Viene calcolata una statistica test che sotto ipotesi nulla ha distribuzione approssimativamente Normale. Un p-value significativo indica la presenza di asimmetria, riconducibile a potenziale publication bias (Egger et al., 1997). Nel caso in esame, il test di asimmetria produce uno z-value pari a -0.391 con un p-value di 0.696. I risultati indicano che, sulla base dei dati disponibili, non emergono evidenze significative di publication bias nella meta-analisi considerata.

Conclusione

Questa tesi nasceva con l'obiettivo di studiare la relazione tra i disturbi del sonno e i disturbi d'ansia negli adolescenti. In particolare, si voleva capire quali caratteristiche del sonno risultino più fortemente associate all'ansia. A partire dai dati raccolti da Zhang et al. (2026), sono state applicate tecniche di meta-analisi e meta-regressione. L'attenzione si è concentrata su quattro fattori del sonno: qualità, durata, insonnia ed efficienza.

Una prima fase esplorativa ha descritto i dati a disposizione. I campioni utilizzati dai singoli studi sono risultati ben bilanciati per genere e per età. La distribuzione degli studi è invece apparsa sbilanciata: il loro numero varia molto a seconda del fattore del sonno indagato, dell'area geografica di provenienza e del tipo di disegno dello studio. Si è poi proceduto con la fase di meta-analisi, adattando un modello a effetti fissi che si è rivelato inadeguato a causa della forte eterogeneità tra gli studi. Si è passati a un modello a effetti casuali, che tiene conto della variabilità tra gli studi, confrontando i diversi metodi di stima di DerSimonian e Laird, di Sidik-Jonkman, della massima verosimiglianza e della massima verosimiglianza ristretta. I risultati sono rimasti coerenti tra loro. L'effetto medio stimato è risultato positivo e significativo: in media, condizioni peggiori del sonno sono legate a livelli più elevati di ansia. Anche dopo il passaggio agli effetti casuali, l'eterogeneità è rimasta elevata. La stima dell'effetto medio riassume studi molto diversi tra loro, per questo motivo si è ricorso alla meta-regressione, con l'obiettivo di individuare le caratteristiche degli studi responsabili della variabilità osservata. Le analisi sono proseguite adottando il metodo della massima verosimiglianza ristretta, come raccomandato dalla letteratura. Tra le diverse covariate considerate, solo il fattore del sonno è risultato significativo: la sua introduzione ha permesso di spiegare una quota rilevante della variabilità tra gli studi. I risultati derivanti dalla meta-regressione mostrano chiare differenze tra i fattori del sonno. La qualità del sonno risulta essere il predittore più forte: una peggiore qualità è associata a livelli di ansia più elevati. Anche l'insonnia mostra un'associazione rilevante con l'ansia. La durata del sonno presenta invece un legame più debole, con una minore durata associata a un'ansia lievemente

maggiore. Infine, l'efficienza del sonno non ha fornito risultati conclusivi, a causa del numero molto ridotto di studi disponibili. Questi risultati sono coerenti con quanto riportato da Zhang et al. (2026) e con la letteratura sull'argomento: gli aspetti qualitativi del sonno predicono l'ansia in misura maggiore rispetto alla sola quantità di ore dormite. Inoltre, la direzione delle associazioni risulta in linea con i meccanismi neurobiologici descritti nel Capitolo 1, secondo cui un sonno disturbato danneggia la regolazione delle emozioni durante l'adolescenza.

I risultati delle analisi presentate nel Capitolo 3 sono stati poi verificati con diversi strumenti. La diagnostica del modello ha permesso di individuare alcuni studi anomali e particolarmente influenti. È stata successivamente condotta un'analisi di sensibilità, escludendo tali studi dalle analisi. Le conclusioni principali sono rimaste invariate, sia nella direzione sia nella significatività degli effetti, confermando quindi la robustezza del modello. Infine, si è valutata la presenza di publication bias attraverso il funnel plot e il test di Egger. Gli studi sono risultati distribuiti in modo abbastanza simmetrico: alcuni si collocano più ai margini del grafico, ma rimangono comunque all'interno delle bande di confidenza. Sia l'analisi grafica sia il test di asimmetria confermano l'assenza di distorsioni sistematiche nella selezione degli studi inclusi nella meta-analisi.

L'analisi presenta comunque alcuni limiti importanti. In primo luogo, anche dopo la meta-regressione una parte rilevante dell'eterogeneità resta non spiegata. In secondo luogo, il numero di studi disponibili per ciascun fattore del sonno è molto sbilanciato. In particolare, gli studi relativi all'efficienza del sonno sono troppo pochi per trarre conclusioni generalizzabili. Infine, la maggior parte degli studi inclusi è di tipo trasversale: misura cioè il sonno e l'ansia in un unico momento, sugli stessi soggetti. Studi di questo tipo permettono di osservare un'associazione tra i due fenomeni, ma non di stabilire quale dei due preceda l'altro (Borenstein et al., 2021; Higgins et al., 2024). I risultati non consentono quindi di affermare che i disturbi del sonno causino l'ansia, né di escludere il contrario. Del resto, la letteratura suggerisce che il legame tra disturbi del sonno e disturbi d'ansia negli adolescenti possa essere bidirezionale (Alvaro et al., 2017).

Le analisi svolte si prestano a diversi sviluppi futuri. Sarebbe utile raccogliere un maggior numero di studi relativi alle aree geografiche e ai fattori del sonno meno indagati, in particolare gli studi condotti in Sud America e in Africa, e quelli sul fattore efficienza. Un ulteriore spunto riguarda gli strumenti utilizzati per misurare il sonno e l'ansia. Nel dataset originario queste informazioni erano disponibili ma presentavano numerose modalità diverse, ciascuna con frequenze molto basse. Per evitare di sovrapparametrizzare il modello, tali variabili non sono state utilizzate come covariate. In

futuro, si potrebbero raggruppare gli strumenti in macro-categorie per permettere la loro introduzione come covariata senza appesantire eccessivamente il modello. Sul piano metodologico, si potrebbe inoltre rilassare l'assunzione di normalità degli effetti casuali, ricorrendo a distribuzioni più robuste. Infine, un maggiore ricorso a studi longitudinali, che seguono gli stessi soggetti nel tempo, permetterebbe di osservare se i disturbi del sonno precedano effettivamente la comparsa dell'ansia, come ipotizzato. Questo aiuterebbe a chiarire la direzione del legame e a fornire un'interpretazione causale.

In sintesi, la presente tesi conferma l'esistenza di un'associazione tra i disturbi del sonno e l'ansia negli adolescenti. Tra i fattori analizzati, la qualità del sonno e l'insonnia risultano i più strettamente associati all'ansia. Essendo il sonno un fattore di rischio modificabile, questi risultati rappresentano uno spunto utile per orientare interventi futuri di prevenzione e cura. In particolare, sul piano sanitario gli interventi dovrebbero puntare non solo ad aumentare le ore di sonno ma anche e soprattutto a migliorarne la qualità e a trattare l'insonnia. Una buona strada per l'attuazione di tali interventi è rappresentata da approcci comportamentali mirati al sonno, in modo tale da agire direttamente sulla possibile causa e non solo sui sintomi. Si tratta di interventi non farmacologici e a basso costo, quindi più facilmente accessibili e applicabili su larga scala. Sul piano della prevenzione, l'associazione presentata dalle analisi invita a riconoscere precocemente i problemi del sonno come campanelli di allarme. Diventa così più semplice individuare e monitorare i ragazzi più a rischio e intervenire prima che i disturbi d'ansia si consolidino. In conclusione, il sonno è un fattore di rischio modificabile e semplice da monitorare: comprenderne meglio il legame con l'ansia aiuta lo sviluppo di interventi di supporto volti a proteggere la salute mentale degli adolescenti.

Appendice

Codice R

Si riporta il codice R utilizzato nell'analisi dei dati presentate e discusse nel Capitolo 3.

Librerie necessarie

```
library(readxl)
library(metafor)
library(metaLik)
library(ggplot2)
```

Caricamento e preparazione dei dati

```
ds <- read_excel("C:/Users/ali/Desktop/tesi triennale/tesi ufficiale
                 /dati tesi bozza1 .xlsx", sheet = "dati tesi")
ds$continent2 <- ds$continent
ds$continent2[ds$continent2 %in% c("Africa", "South America")] <- "Other"
ds$continent2 <- as.factor(ds$continent2)
ds_dur <- ds[ds$sleep_factor=="duration",]
ds_qual <- ds[ds$sleep_factor=="Quality",]
ds_ins <- ds[ds$sleep_factor=="Insomnia",]
ds_eff <- ds[ds$sleep_factor=="efficiency",]
```

Analisi esplorative

```
#età media
```

```
boxplot(ds$age_mean,
        main    = "Distribuzione dell'età media negli studi",
        ylab    = "età media",
        col     = "seagreen",
        outline = TRUE) # outline=TRUE mostra gli outlier come punti
points(1, mean(ds$age_mean, na.rm = TRUE),
       col = "red", pch = 18, cex = 1.5)
summary(ds)

#genere
boxplot(ds$female,
        main    = "Distribuzione % femmine negli studi",
        ylab    = "% femmine",
        col     = "steelblue",
        outline = TRUE) # outline=TRUE mostra gli outlier come punti
points(1, mean(ds$female, na.rm = TRUE),
       col = "red", pch = 18, cex = 1.5)

#fattore del sonno
freq <- table(ds$sleep_factor)
pct  <- round(100 * freq / sum(freq), 1)
etichette <- paste0(names(freq), "\n", freq, " studi\n(", pct, "%)")
pie(freq,
    labels = etichette,
    main    = "Distribuzione studi per sleep factor",
    col     = c("steelblue", "coral", "seagreen", "gold"))

#continente
freq_cont <- sort(table(ds$continent2), decreasing = TRUE)
barplot(freq_cont,
        main = "Distribuzione studi per continente",
        xlab = "Continente",
        ylab = "Numero di studi",
        col  = c("steelblue", "coral", "seagreen", "gold", "plum", "orange"),
        ylim = c(0, max(freq_cont) + 5))
text(x    = barplot(freq_cont, plot = FALSE),
```

```

y      = freq_cont + 1.5, lab = freq_cont, cex = 0.9)

#disegno dello studio x anno
tab <- as.data.frame(table(ds$year, ds$design))
colnames(tab) <- c("year", "design", "freq")
ggplot(tab, aes(x = year, y = freq, fill = design)) +
  geom_bar(stat = "identity", position = "stack") +
  labs(title = "Studi per anno e tipo di design",
        x      = "Anno di pubblicazione",
        y      = "Numero di studi",
        fill   = "Design") +
  theme_minimal() +
  theme(axis.text.x = element_text(angle = 45, hjust = 1))

```

Meta-analisi

```

#modello a effetti fissi e forest plot per sottogruppi
m_eff_FE <- rma(yi = y, sei = se, data = ds_eff, method = "FE")
m_ins_FE <- rma(yi = y, sei = se, data = ds_ins, method = "FE")
m_dur_FE <- rma(yi = y, sei = se, data = ds_dur, method = "FE")
m_qual_FE <- rma(yi = y, sei = se, data = ds_qual, method = "FE")
make_mlab <- function(model, model_name = "FE Model") {
  sprintf(
    "%s (Q = %.2f, df = %d, p %s; I2 = %.1f%%, tau2 = %.4f)",
    model_name,
    model$QE,
    model$k - 1,
    format.pval(model$QEp, digits = 3, eps = .001),
    model$I2,
    model$tau2
  )
}

forest_fattore <- function(model, dataset, titolo) {
  forest(model,
    slab   = dataset$study,

```

```

        transf = tanh,
        xlab    = "Correlazione (r)",
        xlim    = c(-3.5, 1.8),
        at      = c(-0.5, 0, 0.25, 0.5, 0.75),
        header  = c("Studio", "r [95% CI]"),
        mlab    = make_mlab(model),
        cex     = 0.75,
        main    = titolo,
        shade   = TRUE)
}

forest_fattore(m_eff_FE, ds_eff, "Sleep factor: Efficienza")
forest_fattore(m_ins_FE, ds_ins, "Sleep factor: Insonnia")
forest_fattore(m_dur_FE, ds_dur, "Sleep factor: Durata")
forest_fattore(m_qual_FE, ds_qual, "Sleep factor: Qualità")

#modello a effetti casuali
m_dsREML <- rma(yi = y, sei = se, data = ds, method = "REML")
summary(m_dsREML)
m_dsDL <- rma(yi = y, sei = se, data = ds, method = "DL")
summary(m_dsDL)
m_dsML <- rma(yi = y, sei = se, data = ds, method = "ML")
summary(m_dsML)
m_dsSJ <- rma(yi = y, sei = se, data = ds, method = "SJ")
summary(m_dsSJ)
par(mfrow = c(2,2))
qqnorm(m_dsDL,    main = "DL")
qqnorm(m_dsSJ,    main = "SJ")
qqnorm(m_dsML,    main = "ML")
qqnorm(m_dsREML, main = "REML")
par(mfrow = c(1,1))

```

Meta-regressione

```

#Metodo di massima verosimiglianza ristretta
m_dsREML_reg <- rma(yi = y, sei = se, data = ds, method = "REML",

```

```

        mods=~sleep_factor+design+age_mean+female+continent2)
summary(m_dsREML_reg, digits=3)
m_dsREML_reg2 <- rma(yi = y, sei = se, data = ds, method = "REML",
        mods=~sleep_factor)
summary(m_dsREML_reg2, digits=3)

#Metodo di massima verosimiglianza
m_dsDL_reg <- rma(yi = y, sei = se, data = ds, method = "DL",
        mods=~sleep_factor+design+age_mean+female+continent2)
summary(m_dsDL_reg)
m_dsDL_reg2 <- rma(yi = y, sei = se, data = ds, method = "DL",
        mods=~sleep_factor)
summary(m_dsDL_reg2)

#Metodo di DerSimonian e Laird
m_dsML_reg <- rma(yi = y, sei = se, data = ds, method = "ML",
        mods=~sleep_factor+design+age_mean+female+continent2)
summary(m_dsML_reg)
m_dsML_reg2 <- rma(yi = y, sei = se, data = ds, method = "ML",
        mods=~sleep_factor)
summary(m_dsML_reg2)

#Metodo di Sink e Jonkman
m_dsSJ_reg <- rma(yi = y, sei = se, data = ds, method = "SJ",
        mods=~sleep_factor+design+age_mean+female+continent2)
summary(m_dsSJ_reg)
m_dsSJ_reg2 <- rma(yi = y, sei = se, data = ds, method = "SJ",
        mods=~sleep_factor)
summary(m_dsSJ_reg2)

#confronto qq-plot dei modelli FE, REML nullo, REML ridotto
par(mfrow=c(1,3))
qqnorm(m_ds_FE, main="FE")
qqnorm(m_dsREML, main="REML")
qqnorm(m_dsREML_reg2, main="REML con covariata")
par(mfrow=c(1,1))

```

Diagnostica

```
inf <- influence(m_dsREML_reg2)
plot(influence(m_dsREML_reg2))
baujat(m_dsREML_reg2)

#residui studentizzati
df_inf <- as.data.frame(inf$inf)
rs <- df_inf$rstudent
rs[abs(rs) > 2]
data.frame(
  study = which(abs(rs) > 2),
  rstudent = rs[abs(rs) > 2])

#DFFITS
lim <- 3*sqrt(4/(106-4))
dffits <- df_inf$dffits
dffits[abs(dffits) > lim]
data.frame(
  study = which(abs(dffits) > lim),
  ffits = dffits[abs(dffits) > lim])

#distanza di Cook
cooks <- df_inf$cook.d
cooks[abs(cooks) > 1]
data.frame(
  study = which(abs(cooks) > 1),
  ffits = cooks[abs(cooks) > 1])

#tasso di covarianza
covr <- df_inf$cov.r
covr[abs(covr) < 1]
data.frame(
  study = which(covr < 1),
  ffits = covr[covr < 1])

#valori leva
```

```
lim2 <- 3*(4/106)
hat <- df_inf$hat
hat[abs(hat) > lim2]
data.frame(
  study = which(abs(hat) > lim2),
  ffits = hat[abs(hat) > lim2])
```

Analisi di sensibilità

```
#dataset ridotto 1
ds[c(33,42),]
ds_sens1 <- ds[-c(33, 42),]
m_sens1a <- rma(yi = y, sei = se, data = ds_sens1, method = "REML",
               mods=~sleep_factor+design+age_mean+female+continent2)
summary(m_sens1a, digits=3)
m_sens1b <- rma(yi = y, sei = se, data = ds_sens1, method = "REML",
               mods=~sleep_factor)
summary(m_sens1b, digits=3)

#dataset ridotto 2
ds[c(33,35,42,68,70,72,82),]
ds_sens2 <- ds[-c(33,35,42,68,70,72,82),]
m_sens2a <- rma(yi=y, sei=se, data=ds_sens2, method="REML",
               mods=~sleep_factor+design+age_mean+female+continent2)
summary(m_sens2a, digits=3)
m_sens2b <- rma(yi = y, sei = se, data = ds_sens2, method = "REML",
               mods=~sleep_factor)
summary(m_sens2b, digits=3)
```

Publication bias

```
funnel(m_dsREML_reg2, level=c(90,95,99),
       shade=c("white", "lightgreen", "forestgreen"),
       digits=3L, xlim=c(-1,1), legend=T, col="gold", label=3, offset=0.3)
```

```
regtest(m_dsREML_reg2)
```

Bibliografia

- ALVARO, P. K., ROBERTS, R. M., HARRIS, J. K. & BRUNI, O. (2017). The direction of the relationship between symptoms of insomnia and psychiatric disorders in adolescents. *Journal of Affective Disorders* **207**, 167–174.
- AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. Washington, DC: American Psychiatric Publishing, 5th ed.
- ANDERSON, T. L., VALIAUGA, R., TALLO, C., HONG, C. B., MANORANJITHAN, S., DOMINGO, C., PAUDEL, M., UNTAROIU, A., BARR, S. & GOLDHABER, K. (2025). Contributing factors to the rise in adolescent anxiety and associated mental health disorders: A narrative review of current literature. *J Child Adolesc Psychiatr Nurs.* **38**.
- BAUJAT, B., MAHÉ, C., PIGNON, J.-P. & HILL, C. (2002). A graphical method for exploring heterogeneity in meta-analyses. *Statistics in Medicine* **21**.
- BLAKE, M. J., SHEEBER, L. B., YOUSSEF, G. J., RANITI, M. B. & ALLEN, N. B. (2017). Systematic review and meta-analysis of adolescent cognitive-behavioral sleep interventions. *Clinical Child and Family Psychology Review* **20**, 227–249.
- BORENSTEIN, M., HEDGES, L. V., HIGGINS, J. P. T. & ROTHSTEIN, H. R. (2021). *Introduction to Meta-Analysis*. Hoboken, NJ: Wiley, 2nd ed.
- CABRAL, M. D. & PATEL, D. R. (2020). *Risk Factors and Prevention Strategies for Anxiety Disorders in Childhood and Adolescence*. Springer Singapore.
- COCHRAN, W. G. (1954). The combination of estimates from different experiments. *Biometrics* **10**, 101–129.
- DERSIMONIAN, R. & LAIRD, N. (1986). Meta-analysis in clinical trials. *Controlled Clinical Trials* **7**, 177–188.

- EGGER, M., SMITH, G. D., SCHNEIDER, M. & MINDER, C. (1997). Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ* **315**, 629–634.
- ETKIN, A. & WAGER, T. D. (2007). Functional neuroimaging of anxiety: A meta-analysis of emotional processing in ptsd, social anxiety disorder, and specific phobia. *American Journal of Psychiatry* **164**.
- FISHER, R. A. (1932). *Statistical Methods for Research Workers*. Edinburgh: Oliver and Boyd, 4th ed.
- GAUSS, C. F. (1809). *Theoria Motus Corporum Coelestium in Sectionibus Conicis Solem Ambientium*. Hamburg: Friedrich Perthes and I.H. Besser.
- GLASS, G. V. (1976). Primary, secondary, and meta-analysis of research. *Educational Researcher* **5**, 3–8.
- GOLDSTEIN, A. N. & WALKER, M. P. (2014). The role of sleep in emotional brain function. *Annual Review of Clinical Psychology* **10**, 679–708.
- GUOLO, A. & VARIN, C. (2017). Random-effects meta-analysis: the number of studies matters. *Statistical Methods in Medical Research* **26**, 1500–1518.
- GUREVITCH, J., KORICHEVA, J., NAKAGAWA, S. & STEWART, G. (2018). Meta-analysis and the science of research synthesis. *Nature* **555**, 175–182.
- HARDY, R. J. & THOMPSON, S. G. (1996). A likelihood approach to meta-analysis with random effects. *Statistics in Medicine* **15**, 619–629.
- HARDY, R. J. & THOMPSON, S. G. (1998). Detecting and describing heterogeneity in meta-analysis. *Statistics in Medicine* **17**, 841–856.
- HARTUNG, J., KNAPP, G. & SINHA, B. K. (2008). *Statistical Meta-Analysis with Applications*. Hoboken, NJ: John Wiley & Sons.
- HEDGES, L. V. & OLKIN, I. (1985). *Statistical Methods for Meta-Analysis*. New York: Academic Press.
- HIGGINS, J. P. T. (2008). Commentary: Heterogeneity in meta-analysis should be expected and appropriately quantified. *International Journal of Epidemiology* **37**, 1158–1160.

- HIGGINS, J. P. T., THOMAS, J., CHANDLER, J., CUMPSTON, M., LI, T., PAGE, M. J. & WELCH, V. A., eds. (2024). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Cochrane, 6th ed.
- HIGGINS, J. P. T. & THOMPSON, S. G. (2002). Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Statistics in Medicine* **21**, 1539–1558.
- HIGGINS, J. P. T. & THOMPSON, S. G. (2004). Controlling the risk of spurious findings from meta-regression. *Statistics in Medicine* **23**, 1663–1682.
- HIGGINS, J. P. T., THOMPSON, S. G., DEEKS, J. J. & ALTMAN, D. G. (2003). Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* **327**, 557–560.
- JAMIESON, D., SHAN, Z., LAGOPOULOS, J. & HERMENS, D. F. (2021). The role of adolescent sleep quality in the development of anxiety disorders: A neurobiologically-informed model. *Sleep Medicine Reviews* **59**.
- KNAPP, G. & HARTUNG, J. (2003). Improved tests for a random effects meta-regression with a single covariate. *Statistics in Medicine* **22**, 2693–2710.
- LANGAN, D., HIGGINS, J. P. T., JACKSON, D., BOWDEN, J., VERONIKI, A. A., KONTOPANTELOS, E., VIECHTBAUER, W. & SIMMONDS, M. (2019). A comparison of heterogeneity variance estimators in simulated random-effects meta-analyses. *Research Synthesis Methods* **10**, 83–98.
- LEGENDRE, A.-M. (1805). *Nouvelles méthodes pour la détermination des orbites des comètes*. Paris: Firmin Didot.
- LEWIS, S. & CLARKE, M. (2001). Forest plots: trying to see the wood and the trees. *BMJ* **322**, 1479–1480.
- MOON, Y. & WOO, H. (2025). Key risk factors of generalized anxiety disorder in adolescents: machine learning study. *Frontiers in public health* **12**.
- PALMER, C. A., BOWER, J. L., CHO, K. W., CLEMENTI, M. A., LAU, S., OOSTERHOFF, B. & ALFANO, C. A. (2024). Sleep loss and emotion: a systematic review and meta-analysis of over 50 years of experimental research. *Psychological Bulletin* **150**, 440–463.
- PEARSON, K. (1904). Report on certain enteric fever inoculation statistics. *British Medical Journal* **2**, 1243–1246.

- PETERMAN, J. S., CARPER, M. M. & KENDALL, P. C. (2015). Anxiety disorders and comorbid sleep problems in school-aged youth: review and future research directions. *Child Psychiatry Hum. Dev.* **46**, 376–392.
- RAUDENBUSH, S. W. (2009). Analyzing effect sizes: Random effects models. In *The Handbook of Research Synthesis and Meta-Analysis*, H. Cooper, L. V. Hedges & J. C. Valentine, eds. Russell Sage Foundation, 2nd ed., pp. 295–315.
- SCHMID, C. H., STIJNEN, T. & WHITE, I. R., eds. (2021). *Handbook of Meta-Analysis*. CRC Press.
- SHADISH, W. R. & LECY, J. D. (2015). The meta-analytic big bang. *Research Synthesis Methods* **6**, 246–264.
- SIDIK, K. & JONKMAN, J. N. (2005). Simple heterogeneity variance estimation for meta-analysis. *Journal of the Royal Statistical Society: Series C (Applied Statistics)* **54**, 367–384.
- TIPTON, E., PUSTEJOVSKY, J. E. & AHMADI, H. (2019). Current practices in meta-regression in psychology, education, and medicine. *Research Synthesis Methods* **10**, 180–194.
- UCCELLA, S., CORDANI, R., SALFI, F., GORGONI, M., SCARPELLI, S., GEMIGNANI, A., GEOFFROY, P. A., DE GENNARO, L., PALAGINI, L., FERRARA, M. & NOBILI, L. (2023). Sleep deprivation and insomnia in adolescence: Implications for mental health. *Brain Sciences* **13**, 569.
- VADNIE, C. A., STRINGFIELD, S. J., SENEY, M. L. & FRANK, M. G. (2025). Long-term effects of adolescent stress, sleep deprivation, or circadian disruption on mood and anxiety. *Frontiers Editorial Neuroscience* **19**.
- VERONIKI, A. A., JACKSON, D., VIECHTBAUER, W., BENDER, R., BOWDEN, J., KNAPP, G., KUSS, O., HIGGINS, J. P. T., LANGAN, D. & SALANTI, G. (2016). Methods to estimate the between-study variance and its uncertainty in meta-analysis. *Research Synthesis Methods* **7**, 55–79.
- VIECHTBAUER, W. (2007a). Confidence intervals for the amount of heterogeneity in meta-analysis. *Statistics in Medicine* **26**, 37–52.
- VIECHTBAUER, W. (2007b). Hypothesis tests for population heterogeneity in meta-analysis. *British Journal of Mathematical and Statistical Psychology* **60**, 29–60.

- VIECHTBAUER, W. (2010). Conducting meta-analyses in R with the metafor package. *Journal of Statistical Software* **36**, 1–48.
- VIECHTBAUER, W. (2021). Model checking in meta-analysis. In *Handbook of Meta-Analysis*, C. H. Schmid, T. Stijnen & I. R. White, eds. CRC Press, pp. 219–254.
- VIECHTBAUER, W. (2026). Baujat plot (metafor package). https://metafor-project.org/doku.php/plots:baujat_plot. Accessed: 23 April 2026.
- VIECHTBAUER, W. & CHEUNG, M. W.-L. (2010). Outlier and influence diagnostics for meta-analysis. *Research Synthesis Methods* **1**, 112–125.
- WALTER, H., BUKSTEIN, O., ABRIGHT, A., KEABLE, H., RAMTEKKAR, U., RIPPERGER-SUHLER, J. & ROCKHILL, C. (2020). Clinical practice guideline for the assessment and treatment of children and adolescents with anxiety disorders. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* **59**.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION (2024). Over a billion people living with mental health conditions – services require urgent scale-up. Consultato il 23 Marzo 2026.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION (2025). Anxiety disorders. Consultato il 23 Marzo 2026.
- YAJUAN, W., XINZE, L., XIAN, J., WEI, R., YINZHAO, Z., ZIQIANG, C. & XIANG-DONG, D. (2025). Trends in the epidemiology of anxiety disorders from 1990 to 2021: A global, regional, and national analysis with a focus on the sociodemographic index. *Journal of Affective Disorders* **373**.
- ZHANG, J., WAN, J., WANG, Y., LI, H. & LEI, Y. (2026). Explore the impact of sleep-related factors on anxiety in adolescents: A meta-analysis of cross-sectional, longitudinal and RCT studies. *Journal of Affective Disorders* **404**.

