

Simona Catalani<sup>1</sup>, Alessandro Berra<sup>2</sup>, Cesare Tomasi<sup>1</sup>, Canzio Romano<sup>3</sup>, Enrico Pira<sup>3</sup>, Giacomo Garzaro<sup>3</sup>, Pietro Apostoli<sup>1</sup>

## Riflessioni sull'impiego della meta-analisi nell'orientamento delle conoscenze e delle decisioni in Medicina (del Lavoro)

<sup>1</sup> Dipartimento di Specialità Medico Chirurgiche, Scienze Radiologiche e Sanità Pubblica. Sezione Igiene Industriale, Università degli Studi di Brescia

<sup>2</sup> Presidente Onorario APAMIL

<sup>3</sup> Dipartimento di Scienze della Sanità Pubblica e Pediatriche, Università degli Studi di Torino

**RIASSUNTO.** Negli ultimi anni, in seguito alla necessità di accorpate il crescente numero di informazioni reperibili dalla letteratura scientifica, le meta-analisi e le revisioni sistematiche si sono ampiamente diffuse.

In tal senso, le meta-analisi vengono condotte per indagare il grado di associazione tra due eventi, laddove i singoli studi abbiano fornito risultati non esaustivi o contrastanti fra loro. D'altra parte, per ottenere dati attendibili, la meta-analisi deve essere condotta seguendo criteri specifici, a partire dalla ricerca bibliografica e dalla selezione degli studi da includere, sino alla valutazione degli *outcome*: a tale scopo è fondamentale l'applicazione di metodiche corrette per l'analisi della qualità dei lavori selezionati e per il trattamento dei dati raccolti. È indispensabile, inoltre, non sottovalutare come il sistema attuale di produzione e valutazione degli elaborati scientifici possa aver potenzialmente influenzato e alterato l'affidabilità degli studi disponibili per le valutazioni meta-analitiche. Questo contributo vuole fornire al lettore strumenti preliminari per un approccio critico alle meta-analisi e revisioni sistematiche che, anche nell'ambito della Medicina del Lavoro, sono diventati preziosi ed utili strumenti di lavoro.

**Parole chiave:** meta-analisi, revisioni sistematiche, qualità, medicina del lavoro.

**ABSTRACT.** CONSIDERATIONS ON THE USE OF META-ANALYSES IN THE ORIENTATION OF KNOWLEDGE AND DECISIONS IN OCCUPATIONAL MEDICINE. In recent years, due to the need to elaborate the amount of information available from the scientific literature, the meta-analyses and systematic reviews have become very numerous.

The meta-analyses are carried out to evaluate the association between two events when single researches haven't provided comprehensive data.

On the other hand, a good meta-analysis must satisfy certain criteria, from the selection of the studies until the evaluation of the outcomes; to this purpose, the application of methods for quality assessment is a crucial point to obtain data of adequate reliability.

The aim of this review is to give some introductory tools for a critical approach to meta-analyses and systematic reviews, which have become useful instruments also in occupational medicine.

**Key words:** meta-analysis, systematic review, quality, occupational medicine.

### Introduzione

Negli ultimi due decenni, in ambito sanitario, ha rivestito un ruolo di sempre maggior rilevanza il ricorso a criteri di Medicina Basata su Prove di Efficacia (EBM, *Evidence-Based Medicine*): un approccio alla pratica medica volto ad ottimizzare le scelte sulla base delle evidenze provenienti dalla letteratura scientifica.

Anche la Medicina del Lavoro è stata interessata da questo processo con evidenti ricadute pratiche nello svolgimento della professione: ciò significa che lo specialista, nella scelta di un valido approccio clinico, debba effettuare le proprie scelte interpretando correttamente i dati offerti dalla letteratura scientifica o, laddove ne abbia la possibilità, affidandosi alle indicazioni o alle linee guida prodotte da Enti a ciò preposti, riconosciuti in ambito istituzionale, scientifico o tecnico (1, 2).

Appare pertanto cruciale, in particolar modo in sede gestionale e decisionale, conoscere quali siano i meccanismi alla base delle scelte operate da questi Enti, al fine di approcciarsi in maniera critica alle informazioni fornite.

Il primo elemento da considerare è la selezione degli studi analizzati: ancor prima, infatti, di valutare la qualità e il numero dei lavori presi in considerazione, bisogna esaminare quali siano stati i criteri di inclusione ed esclusione degli stessi e quali possano essere le condizioni che hanno portato, in studi analoghi, a risultati contrastanti.

Qualora la valutazione sia stata affidata ad un *panel* di esperti, riveste un'importanza fondamentale considerare quali siano state le metodiche utilizzate per omogeneizzare i giudizi: è, infatti, requisito di trasparenza esprimere quali siano state le modalità di definizione del consenso (ad esempio, votazioni) e se vi sia stata concordanza di vedute nella stesura delle conclusioni o se vi siano stati importanti distinguo da parte di alcuni membri del gruppo.

Per quanto concerne, invece, l'analisi di singoli lavori scientifici, è nozione comune che essi, per i limiti imposti dalle possibilità economiche e organizzative dei singoli nuclei di ricerca, possano fornire risultati limitati e, come tali, non definitivi. Proprio per cercare di ovviare a queste limitazioni e per poter confrontare lavori provenienti da realtà diverse, è andato sempre più diffondendosi l'impiego di strumenti di ricerca secondari volti a riassumere i dati provenienti dalle diverse fonti e ad incrementare la

potenza statistica; tra di essi si annoverano le revisioni sistematiche e le meta-analisi.

Questi strumenti, di indubbia utilità, possono svolgere la loro funzione solamente se applicati in maniera corretta, al fine di produrre risultati non minati da *bias*, la cui natura verrà specificata in seguito: è, pertanto, compito della comunità scientifica non riporre un'acritica fiducia nei confronti dei lavori derivanti dalle suddette metodiche, ma svolgere una costante opera di revisione e sorveglianza sulle pubblicazioni disponibili.

Nello specifico della Medicina del Lavoro, le meta-analisi e le revisioni sistematiche possono essere un prezioso strumento poiché riescono a racchiudere e confrontare criticamente indagini epidemiologiche di diversa ampiezza e condotte su differenti archi temporali portando ad una elaborazione complessiva dell'associazione tra l'esposizione a fattori di rischio ed eventuali profili di malattia.

Proprio in questo settore più che in altri, il progresso tecnologico e di prevenzione intervenuto nel corso degli anni può, infatti, rendere delicato il confronto fra evidenze di esposizioni o di incidenze di patologie occorse in realtà lavorative differenti per epoca e contesto e quindi dubbio il risultato complessivo finale.

Obiettivo di questo contributo è, dunque, quello di stimolare il lettore ad un approccio critico nella valutazione dei lavori di meta-analisi e di revisione sistematica, fornendo un compendio sintetico degli strumenti più comuni necessari ad interpretarne i risultati.

Per un quadro più esaustivo degli strumenti operativi disponibili e dei possibili approcci interpretativi in ambito statistico gli autori rimandano ad una lettura approfondita della letteratura di settore, parzialmente citata nelle fonti bibliografiche.

Contestualmente si presenta una breve analisi dei più recenti lavori scientifici di revisione e meta-analisi condotti su temi afferenti alla Medicina del Lavoro condotta con lo scopo di identificarne le caratteristiche e le criticità più comuni.

---

## Definizioni

I termini revisione sistematica e meta-analisi sono talora erroneamente utilizzati come sinonimi: in realtà, pur riferendosi entrambi, come precedentemente enunciato, a strumenti di ricerca statistica secondari, presentano notevoli differenze.

Una **revisione sistematica** è essenzialmente uno strumento atto a ridurre al minimo l'errore sistematico (*bias*) nell'estrazione dei dati, senza la necessità che questi vengano raggruppati in una qualche categoria formale: consiste in tutto e per tutto in una revisione dei dati di letteratura condotta, però, in modo sistematico.

Non è permessa, dunque, discrezionalità da parte degli autori nella selezione dei riferimenti bibliografici: tutti gli studi scientifici presenti in letteratura e inerenti all'argomento devono essere trovati e citati.

Pertanto, pur non essendoci garanzia di assoluta imparzialità nell'analisi dei lavori esaminati, vi sono, co-

munque, i presupposti per una raccolta obiettiva dei dati di letteratura, senza il rischio di trascurare alcuno studio.

La **meta-analisi**, invece, è uno strumento, applicabile in tutte le discipline scientifiche e mediche, il cui scopo è quello di riassumere i dati provenienti da diversi strumenti di ricerca primaria: in dettaglio consiste in una serie di metodi matematico-statistici per integrare, in un unico indice quantitativo di stima, i risultati di diversi studi, al fine di trarre evidenze statistiche più forti di quelle ottenibili sulla base di ogni singolo studio.

L'aggregazione di questi dati permette un lavoro di sintesi laddove i singoli studi su un argomento, presentando risultati diversi fra loro, non consentano di trarre conclusioni univoche: il rationale di questo approccio è quello di fornire un test dell'ipotesi nulla di maggiore potenza rispetto a quella di ogni singolo studio ed una stima di maggiore precisione per quanto riguarda gli effetti rilevati.

Lo svantaggio di questa operazione consiste nella perdita di contenuto informativo: i risultati ottenuti aggregando diverse categorie non esprimono con precisione le caratteristiche dei singoli componenti. Si ottiene, pertanto, un modello astratto, che non può descrivere e, pertanto, non può essere confrontato con singole realtà.

La progressiva diffusione della procedura metanalitica rende necessaria una riflessione su quali siano le operazioni previste nel suo svolgimento e quali le criticità, in particolare nella scelta di quali studi debbano essere inclusi nell'analisi e sui campi di applicabilità e riproducibilità dei risultati ottenuti.

In sintesi, i passaggi necessari allo svolgimento della procedura metanalitica sono i seguenti (3):

1. identificazione degli *end point*;
2. definizione di un protocollo in cui si specifichino i criteri di inclusione e di esclusione dei singoli studi dalla meta-analisi;
3. ricerca bibliografica dei lavori di interesse, la più esaustiva possibile;
4. analisi critica dei lavori che, in base ai criteri in precedenza definiti, sono stati inclusi nella meta-analisi;
5. laddove gli studi presentino caratteristiche simili e non vi sia un'eterogeneità significativa, combinazione dei risultati (*pooling*);
6. interpretazione dei dati ottenuti, tenendo conto dell'eterogeneità osservata e del *pooling*.

Al fine di garantire uno standard di qualità nella produzione di revisioni sistematiche e meta-analisi sono state pubblicate numerose Linee Guida. Fra queste si segnala il PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses*) Statement: uno standard di riferimento per il reporting di revisioni sistematiche e meta-analisi di trial controllati randomizzati, costituito da una checklist di 27 *item* e da un diagramma di flusso a 4 fasi, accompagnati da un documento di istruzioni sul loro utilizzo (4, 5).

---

## Meta-analisi e Medicina del Lavoro

Nell'ambito della Medicina del Lavoro le revisioni sistematiche e le meta-analisi di maggior utilità e consulta-

zione sono quelle inerenti all'incidenza di patologie o mortalità riferite a particolari esposizioni o attività lavorative.

Per avere un'idea della portata dell'argomento abbiamo condotto una ricerca bibliografica riguardante le meta-analisi e revisioni sistematiche di ambito strettamente occupazionale, escludendo quelle relative agli altri ambienti di vita, pubblicate nei soli anni 2014 e prima metà del 2015.

Sono stati individuati 52 studi ed, in particolare, 30 meta-analisi, 4 revisioni sistematiche e 18 meta-analisi e revisioni sistematiche unite.

Di questi 10 trattano di ergonomia (ad esempio, incidenza della sindrome del tunnel carpale nei lavoratori che utilizzano il PC, correlazione tra insorgenza di rachialgia e svolgimento di mansioni specifiche, posture ed osteoartriti), 7 studiano specifiche categorie di lavoratori (piloti, saldatori, produttori di cemento e carbone, autisti, sanitari e pescatori), 16 approfondiscono lavori su correlazioni fra xenobiotici propri di determinati ambienti lavorativi e l'insorgenza di patologie (fra questi: asbesto e tumore dello stomaco e dell'esofago, idrocarburi e Parkinson, tumori del polmone e delle vie urinarie, piombo e SLA, pesticidi e disordini comportamentali/neurologici, clorfenolo e tumori polmonari, benzidina e  $\beta$ -naftilammina e tumore del polmone, cromo esavalente e tumore dello stomaco), 4 studi hanno approfondito le pubblicazioni che trattavano di particolari patologie estrapolando i settori occupazionali in cui queste sono maggiormente presenti (tumori sinusali, ovaio, laringe e colon retto) e 2 trattano di rischio biologico.

Infine, un trend in crescita è quello relativo agli studi sulle patologie da stress lavoro-correlato, le meta-analisi su questo argomento sono state 13: di queste, 7 trattano di *job strain* (correlato a *stroke*, ipertensione, asma, BPCO, disordini coronarici, malattie infiammatorie croniche intestinali) e le altre 6 studiano l'interazione fra stress e patologie come diabete e ischemie o l'influenza dei turni di lavoro su patologie croniche.

Nell'analisi effettuata sulle 48 pubblicazioni metanalitiche (31-78) sono stati valutati i seguenti parametri:

- il riferimento ai database consultati;
- la descrizione del *Software* utilizzato;
- l'indicazione dei criteri di inclusione;
- l'adozione di linee guida;
- gli anni di osservazione;
- il numero degli studi selezionati;
- il riferimento all'effettuazione di analisi sull'eterogeneità degli studi;
- il criterio di scelta del modello fisso o casuale;
- la valutazione della qualità degli studi;
- il supporto all'ipotesi iniziale da parte dei risultati.

Per quanto concerne la metodologia applicata la maggior parte degli studi (95,8%) indica il numero dei database esaminati (da 2 a 11), le stringhe di ricerca, i criteri di inclusione dei lavori ed il software utilizzato (60,4% STATA).

Nel 43,7% dei lavori erano presenti indicazioni in merito alle linee guida seguite (in particolar modo, PRISMA, MOOSE, COCHRANE). Il numero delle pubblicazioni selezionate per la valutazione metanalitica va da un minimo di 2 a un massimo di 83.

L'eterogeneità è stata calcolata in tutti gli studi, mentre la presenza di un possibile *publication bias* è stata valutata nel 79,2% dei casi, applicando l' Egger test in prima battuta, seguito dai test di Begg e Trimm e Fill.

Altro punto importante è il criterio di scelta del modello applicato: nel 50% è stato selezionato il modello in base all'eterogeneità degli studi inclusi; la restante parte ha applicato il modello (fisso o random) arbitrariamente.

Una specifica valutazione della qualità degli studi inclusi è stata riportata solamente nel 33% dei lavori analizzati.

Da questa piccola selezione risulta che la maggior parte delle meta-analisi produce risultati che supportano l'ipotesi iniziale. Solo 11 delle meta-analisi esaminate hanno evidenziato risultati contrari.

La sintesi grafica dei risultati ottenuti nella nostra analisi è riportata in Fig. 1.

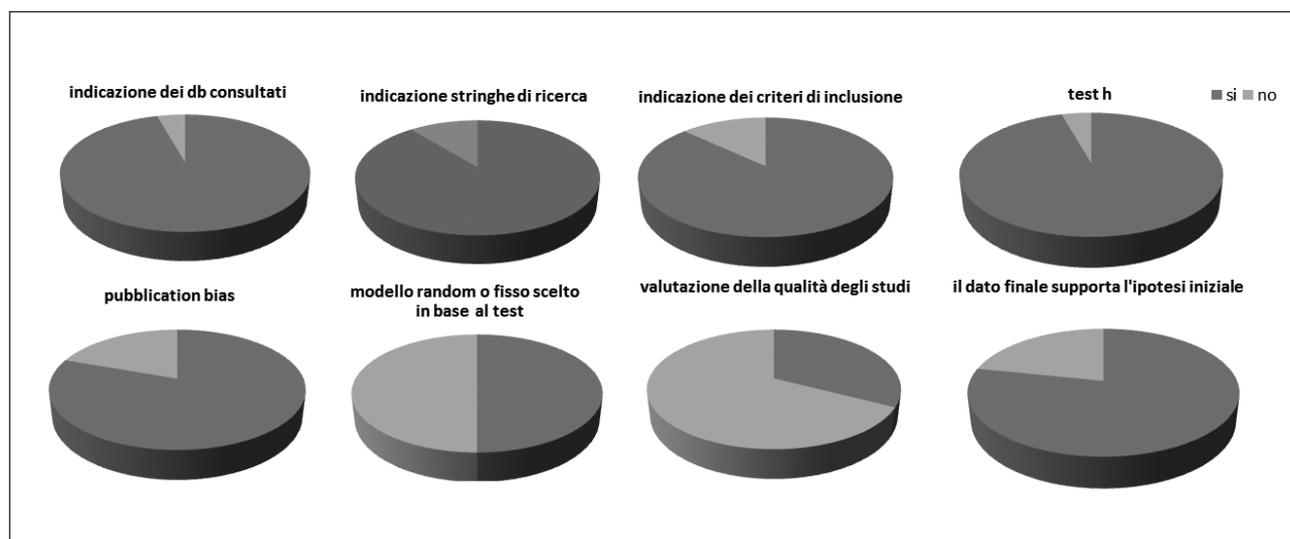


Figura 1. Valutazione della presenza di alcuni parametri nella struttura delle 48 meta-analisi selezionate

### Come leggere i risultati di una meta-analisi: il *Forest plot*

Il *Forest plot* è la rappresentazione grafica dei risultati di una meta-analisi: la sua funzione è quella di mettere a confronto i dati forniti dai diversi studi che compongono la meta-analisi e di fornire il risultato della loro aggregazione quantitativa.

Utilizzato, inizialmente, per rappresentare i risultati delle meta-analisi condotte su *trial* clinici controllati randomizzati, è stato, negli ultimi decenni, impiegato anche nella rappresentazione di studi osservazionali.

Pur potendo presentare caratteristiche differenti, a seconda della pubblicazione, solitamente è composto dai seguenti elementi:

- Una colonna a sinistra in cui vengono presentati, dall'alto in basso, i nomi degli studi inclusi e/o dei rispettivi autori, corredati della numerosità del campione e/o dell'anno di pubblicazione dei risultati.
- Nel mezzo un grafico rappresentante le diverse misure dell'associazione tra due fattori (il rischio relativo, comunque calcolato) ottenute nei singoli studi. Ciascuna di queste viene posizionata su una scala logaritmica che permette di confrontare tra loro i diversi risultati, lasciando nel mezzo, come asse verticale, il valore medio.
- Una colonna a destra in cui, in corrispondenza di ciascuno studio e della sua rappresentazione sull'asse,

sono presentati i valori di rischio e i relativi intervalli di confidenza. Può anche essere rappresentato, in valore percentuale, il peso dello studio sui risultati complessivi della meta-analisi.

Nel grafico centrale, ciascuno studio è rappresentato da un quadrato o da un'altra figura geometrica le cui dimensioni sono proporzionali al peso rivestito dallo stesso nell'analisi quantitativa, solitamente in base alla numerosità del campione, ed è posizionato su una linea orizzontale che rappresenta l'intervallo di confidenza dei risultati dello studio stesso.

In fondo al grafico è presente un rombo, il cui centro rappresenta il risultato complessivo dell'aggregazione quantitativa dei dati della meta-analisi. Gli spigoli laterali sono posizionati ai limiti inferiore e superiore dell'intervallo di confidenza.

Sono, di seguito, forniti due esempi di studi metanalitici con relativo *Forest plot*.

Come esempio di studi che non hanno portato alla conferma dell'ipotesi di base riportiamo i risultati ottenuti da Heikkilä et al. che, nella loro pubblicazione (6), valutano la correlazione tra *Job strain* e l'insorgenza di eventi infiammatori intestinali (morbo di Crohn e rettocolite ulcerosa). La valutazione complessiva di 11 studi di coorte, sia positivi sia negativi, porta a conclusioni nulle (<1) rispetto all'aumento del rischio di insorgenza delle patologie indagate (Fig. 2).

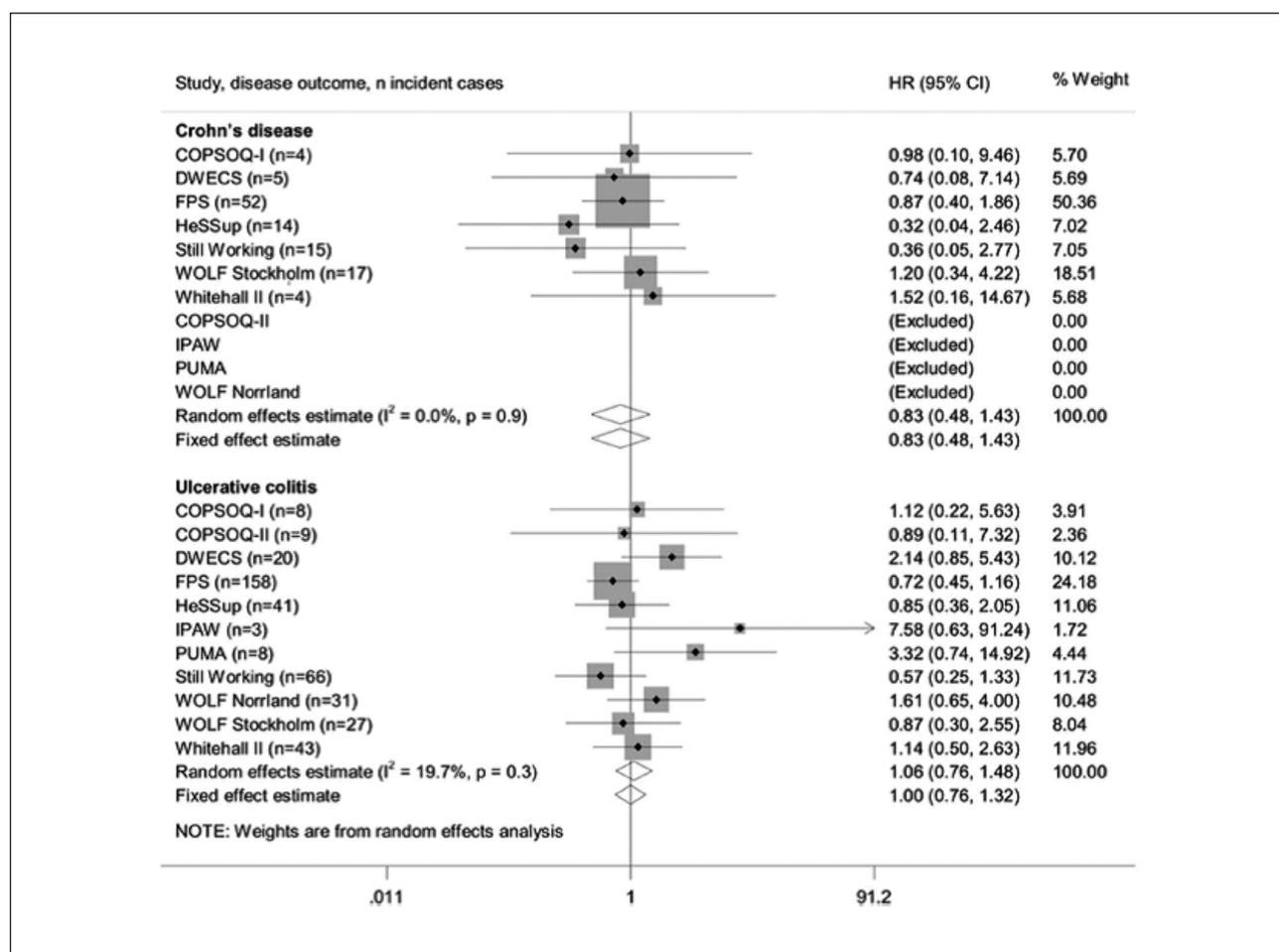


Figura 2. Forest plot di uno studio metanalitico (6) in cui l'analisi degli studi selezionati porta ad un rischio cumulativo non significativo

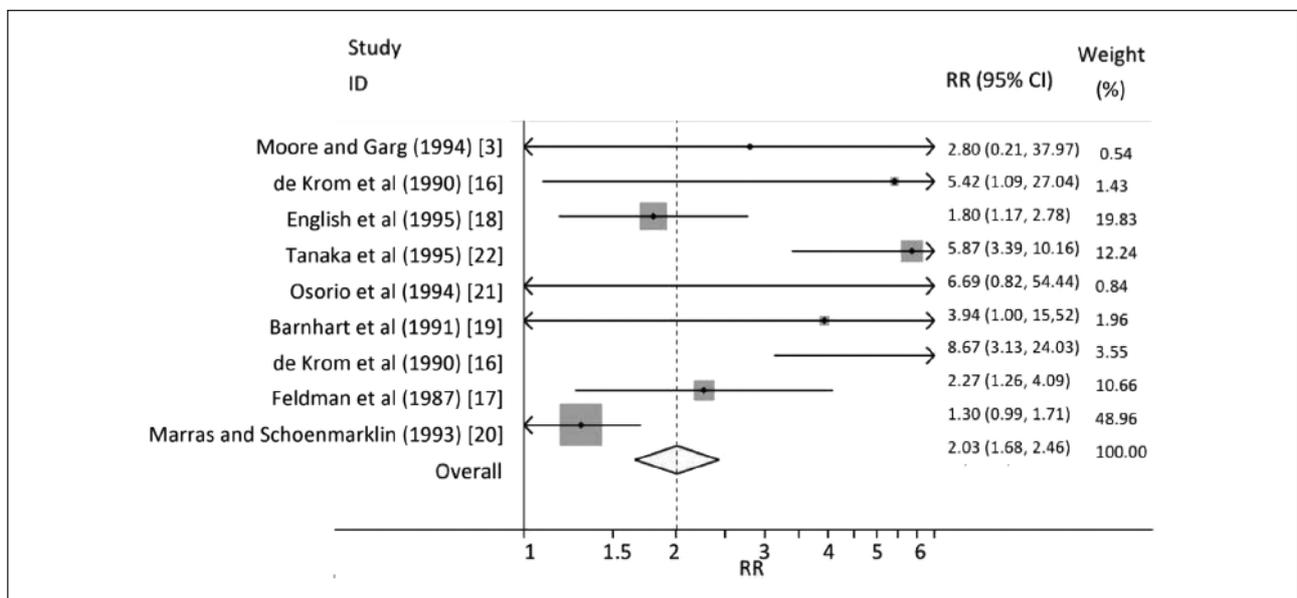


Figura 3. Forest plot di uno studio metanalitico (7) in cui l'analisi degli studi selezionati evidenzia un rischio cumulativo significativo

Come esempio di studi i cui risultati complessivi hanno confermato l'ipotesi di base riportiamo (Fig. 3), invece, i risultati ottenuti da You, Smith e Rempel (7), in uno studio pubblicato nel 2014, in cui si analizza l'associazione tra la postura del polso e l'insorgenza di sindrome del tunnel carpale nei lavoratori.

### Precondizioni dell'analisi

Una meta-analisi può presentare molteplici possibili criticità e punti deboli; per questo, una procedura corretta deve considerare, come già descritto, diversi elementi, tra cui l'analisi degli obiettivi, dei partecipanti, degli interventi, degli *outcome* e dei criteri di inclusione e di esclusione.

Tuttavia, i problemi fondamentali di una meta-analisi possono nascere molto prima della vera e propria analisi statistica dei dati. Nello specifico, riteniamo che le prime criticità possano già essere rilevate nella bibliografia di riferimento.

### Bias di pubblicazione

Molto spesso gli studi che producono risultati positivi hanno più probabilità di essere pubblicati di quelli che forniscono risultati nulli o non significativi. Questo fenomeno viene definito "*bias* di pubblicazione" ed è dovuto in parte alla perplessità degli autori nel pubblicare lavori scientifici in cui non siano presenti correlazioni statisticamente significative e in parte al decrescente entusiasmo dei ricercatori, che spesso abbandonano gli studi prima di concluderli e pubblicarli, qualora non conducano a risultati che confermino l'ipotesi postulata.

In sintesi, è una distorsione dei risultati delle indagini condotte, che si manifesta nelle meta-analisi con stime esagerate della correlazione tra due eventi o, seppur meno frequentemente, con la conferma dell'ipotesi di correlazione tra due eventi, laddove questa, in realtà, non vi sia.

Si stima che questo fenomeno possa estendere il proprio effetto fino a circa la metà delle meta-analisi pubblicate, causando distorsioni dei risultati nel 20% dei casi e determinare una modifica dei risultati in meno del 10% (8).

Esiste anche un *bias* definito "*bias della lingua di pubblicazione*", poiché molto spesso studi in lingue diverse dall'inglese, in particolar modo quelli pubblicati in lingue orientali, non vengono presi in considerazione.

Un'altra fonte di *bias* è legata alla selezione degli articoli, ed è classificabile in due macro-tipologie:

- *inclusion criteria bias*: una distorsione attribuibile all'esclusione di studi rilevanti derivante dalla scelta di criteri di inclusione errati o troppo restrittivi;
- *selector bias*: una distorsione che si verifica quando non si fissano precisi criteri di selezione.

Per utilizzare efficacemente i più comuni motori di ricerca è necessaria un'attenta selezione delle stringhe: queste sono composte più comunemente da parole chiave e da termini MeSH (*Medical Subject Headings*, il vocabolario utilizzato per indicizzare la letteratura scientifica in ambito biomedico, il cui *thesaurus* è stato creato dalla *National Library of Medicine* degli Stati Uniti), coordinati tra loro da punteggiatura e operatori booleani (AND, OR, NOT).

### Frodi scientifiche

Un importante fattore di confondimento in ambito statistico ed epidemiologico è rappresentato dalla frode scientifica: un problema che, oltre a minare profondamente la credibilità dei risultati della ricerca, ha conosciuto, negli ultimi anni, importanti risvolti giuridici. Nel 2012, infatti, è stato celebrato il primo procedimento penale a carico di un ricercatore, accusato di peculato dalla Procura di Perugia, per aver "manipolato consapevolmente" i risultati di una sperimentazione clinica, e pertanto, di aver abusato dei fondi di ricerca.

A livello internazionale, il tema viene affrontato periodicamente, nelle sue diverse declinazioni, su riviste

scientifiche (9, 10), con lo scopo di definirne gli ambiti e quantificarne l'effetto.

Ma che cosa si intende per frode scientifica?

Una frode scientifica racchiude i "comportamenti intenzionali o involontari, che non raggiungono gli adeguati standard etici e scientifici".

Le principali cause di frodi scientifiche sono:

- Conflitti di interesse
- Esclusione di dati "outlier" senza dichiarazione dell'operazione
- Mancata dichiarazione di omissioni nei dati
- Pubblicazioni ridondanti
- Plagi scientifici
- Falsificazione di dati
- Invenzione di dati o casi

Viene definita *Research Misconduct*: la fabbricazione, la falsificazione e l'occultamento dei dati; l'inappropriata manipolazione di dati o immagini; il plagio; l'informazione fuorviante; la pubblicazione ridondante; la paternità inattendibile delle pubblicazioni, quali la *guest* e *ghost authorship* (autori non dichiarati spesso dipendenti dell'industria o di società specializzate nella scrittura di pubblicazioni scientifiche); la mancata divulgazione di fonti di finanziamento o di conflitti di interesse; la falsa dichiarazione del coinvolgimento del finanziatore e la non eticità della ricerca (11-13).

Il *Committee on Publication Ethics* (COPE) è un Ente, cui aderiscono numerose riviste scientifiche, istituito con lo scopo di segnalare e tenere traccia degli articoli che abbiano evidenziato tentativi di manipolazione volti a facilitarne la pubblicazione: i casi segnalati, però, non possono che risultare un'esigua minoranza, caratterizzata da alterazioni "maldestre" e facilmente evidenziabili. Risulta, invece, ben più complesso, se non spesso impossibile, identificare e quantificare manipolazioni più credibili, spesso mimetizzate in studi i cui buona parte dei dati è raccolta correttamente. Per un ulteriore approfondimento dell'argomento rimandiamo alla letteratura di settore, citando i titoli di due pubblicazioni monografiche significative: "*Fraud and misconduct in biomedical research*" di Wells e Farthing (14) e "*The great Betrayal: Fraud in science*" di Judson (15).

Dal punto di vista di costruzione di una meta-analisi o di una revisione sistematica, riveste una particolare rilevanza il tema delle pubblicazioni ridondanti: studi condotti correttamente i cui dati vengono utilizzati in ripetute pubblicazioni firmate da autori diversi. È chiaro che sperimentazioni cliniche fabbricate o gonfiate, rassegne elaborate da industrie e firmate da esperti, pubblicazioni ripetute e non dichiarate, così come mancate pubblicazioni di dati contrari alle ipotesi postulate, portano alla fabbricazione di conclusioni e nuove evidenze false e non supportate.

### Aspetti etici e dichiarazioni di interesse

Esistono anche studi in cui i dati si basano su disegni eticamente scorretti.

Buchkowsky e Jewesson nel 2004 (16) hanno controllato 500 trials clinici pubblicati in prestigiose riviste scientifiche dal 1981 al 2000 riportando sorgenti e affiliazioni degli autori.

Dei 500 lavori revisionati il 36% vedevano le industrie farmaceutiche coinvolte come sponsor indipendenti, percentuale che aumentava al 62% tra il 1997 e il 2000. Un altro 36% veniva sponsorizzato da enti no-profit e un rimanente 28% non aveva alcuna dichiarazione.

Alla luce di quanto visto fino ad ora diventa di fondamentale importanza la valutazione dell'attendibilità degli studi selezionati e l'importanza e rilevanza degli *output* da inserire in una meta-analisi. Se da un lato è impossibile smascherare pubblicazioni fraudolente con dati alterati o inventati è invece possibile selezionare i lavori in base al disegno dello studio e all'analisi dei dati.

Nell'ambito della Medicina del Lavoro, il tema delle sovvenzioni alla ricerca, siano esse private o pubbliche, e delle possibili influenze delle stesse sulla selezione, da parte degli autori, dei disegni di studio e degli *outcome* pubblicati è tema ricorrente e, tuttora, oggetto di acceso dibattito nella comunità scientifica (17, 18).

---

## Metodologia di base

### Scelta dei criteri di inclusione ed esclusione

Una prima valutazione deve essere fatta in sede della ricerca bibliografica stabilendo i criteri di inclusione ed esclusione delle pubblicazioni. Si presuppone che alla base della selezione di questi criteri ci sia un'approfondita conoscenza dell'argomento, al fine di cogliere quali siano i limiti dei diversi studi.

Tra i principali criteri di esclusione è possibile annoverare:

- la mancata trattazione di uno o più *end-point* che rientrino nell'obiettivo della meta-analisi;
- l'impossibilità di estrapolare il dato finale dallo studio;
- importanti differenze di protocollo (mancata considerazione degli stessi fattori di confondimento, definizione di variabili dissimili, criteri di inclusione nel campione in studio non omogenei, metodologie di analisi discordanti).

Un'iniziale selezione degli studi viene effettuata analizzando i titoli delle pubblicazioni; qualora il titolo non sia sufficiente ad effettuare una scelta, si procede all'analisi dell'*abstract* e, infine, qualora anche l'*abstract* non permetta di chiarificare le condizioni, la scelta viene presa dopo la lettura completa del lavoro.

Terminata questa fase preliminare, si procede al vaglio della bibliografia di ciascun lavoro, per ridurre il rischio di esclusione di studi validi non inclusi nei risultati prodotti dai motori di ricerca.

### Analisi quantitativa

L'analisi statistica quantitativa che caratterizza il processo meta-analitico ha lo scopo di:

1. valutare se i risultati degli studi scelti possano essere combinati in maniera ragionevole;
2. valutare se le differenze nei risultati dei singoli studi siano da mettere in correlazione con il variare delle caratteristiche dello studio stesso;
3. fornire una misura cumulativa del risultato.

Per quanto concerne i primi due aspetti, l'analisi si identifica con la valutazione dell'interazione tra modello ed effetto e dell'eterogeneità tra gli studi. Nella pratica vengono effettuati dei test specifici di eterogeneità, valutando se gli studi primari differiscano tra loro in maniera significativa. L'eterogeneità può rendere inaffidabile o inappropriata la combinazione quantitativa (*pooling*) dei dati prodotti su studi diversi.

Infatti il modello dovrebbe essere scelto in base al risultato del test di eterogeneità.

Se il test non giunge a rigettare l'ipotesi nulla, allora i dati sono assunti come consistenti e, in questo caso, viene usato il modello a effetti fissi (*fixed model*). Se, invece, a seguito del test, si riscontra una chiara evidenza di eterogeneità, il primo passo consiste nell'identificare e isolare gli studi che si discostano maggiormente. In questo caso, infatti, le stime vengono considerate eterogenee. Si ricorre, pertanto, al modello a effetti casuali (*random*), in cui si assume che i singoli studi forniscano misure di stima di effetti i cui valori veri sono diversi tra loro.

### Valutazione della qualità e Applicazione di un grading

Nell'operazione di valutazione della qualità degli studi selezionati vengono, spesso, utilizzate scale che permettono di valutare specifici parametri e, in base al soddisfacimento di questi, di attribuire un punteggio indicativo della qualità dello studio.

A titolo di esempio, riportiamo gli indici dalla scala di Chalmers e Coll., sviluppata nel 1981 (19): secondo questo metodo di valutazione un lavoro, per essere considerato di buona qualità dal punto di vista metodologico, deve aver fornito dettagliatamente informazioni sulla collocazione dello studio, sui criteri di inclusione dei pazienti, sui pazienti persi al *follow-up* o esclusi dallo studio, sull'analisi statistica effettuata, sul calcolo dei limiti di confidenza e sull'analisi di sottogruppi.

Ovviamente, i punti citati non sono sufficienti, da soli, a definire la qualità complessiva di uno studio: è importante che il lettore riesca ad analizzare criticamente le conclusioni tratte dagli autori, interpretando correttamente i dati offerti.

Per la valutazione della qualità degli studi clinici controllati randomizzati è spesso usata anche la scala di Jadad (20), che analizza l'adeguatezza di randomizzazione, doppio cieco e perdita al *follow up*. Lo *score* totale può variare da 0 a 5 e si considera di buona qualità uno studio che ottenga un punteggio superiore a 3.

La "Jadad scale" è stata validata: è stato dimostrato, infatti, che gli studi che ottengono un punteggio minore o uguale a 2 tendono a produrre effetti legati al trattamento che sono superiori del 35% di quelli prodotti da studi valutati con 3 o più punti.

Per gli studi osservazionali sono state sviluppate altre scale, tra cui la *Newcastle-Ottawa Scale*, utilizzata dalla *Cochrane Collaboration*. Questa scala è valida per gli studi sia di coorte sia caso-controllo e prende in considerazione variabili come la selezione della popolazione, il confronto e la valutazione delle esposizioni o degli effetti. Ad ogni voce di ogni categoria viene assegnata una stella se sono soddisfatte le caratteristiche, in particolare un

massimo di una stella per le voci delle categorie "selezione" ed "esposizione" e un massimo di due stelle per la categoria "confronti" (21).

A queste scale si può poi associare una selezione specifica di variabili da considerare, selezionando quei parametri la cui analisi risulti fondamentale per una corretta valutazione dei dati raccolti: ad esempio genere ed età, nello studio di patologie la cui incidenza risenta fortemente delle differenze anagrafiche all'interno del campione, o la quantificazione di esposizioni extraprofessionali laddove si analizzino correlazioni tra incidenza di patologie specifiche ed esposizione professionale ad inquinanti ubiquitari.

### Messa a punto di criteri per valutare la qualità di una meta-analisi

Come già introdotto, la forza di una correlazione evidenziata da una meta-analisi non è proporzionale solamente ai risultati dell'interpolazione dei dati, ma anche alla qualità metodologica e interpretativa della meta-analisi stessa.

È, pertanto, diventata oggetto di dibattito scientifico la necessità di sviluppare criteri e strumenti operativi per valutare la qualità degli studi metanalitici.

Il tema, già introdotto nel 1994 da Oxman, Cook e Guyatt (22), sia in ambito metanalitico, sia in quello delle revisioni sistematiche, è stato trattato, con approccio operativo, da Hunt e McKibbin, i quali, nella loro pubblicazione del 1997 (23), hanno stilato un elenco di quesiti utili alla valutazione di ciascuna fase di sviluppo di una meta-analisi.

I quesiti sono:

- 1) *Did the review article address a focused question?*  
L'articolo di revisione si focalizza su un quesito specifico?
- 2) *Is it likely that important, relevant studies were missed?*  
È verosimile che studi importanti o rilevanti siano stati dimenticati?
- 3) *Were the inclusion criteria used to select articles appropriate?*  
I criteri di inclusione utilizzati per selezionare gli articoli erano appropriati?
- 4) *Was the validity of the included studies assessed?*  
È stata analizzata la validità degli studi inclusi?
- 5) *Were the assessments of studies reproducible?*  
Le valutazioni condotte sugli studi sono riproducibili?
- 6) *Were the results similar from study to study?*  
I risultati dei diversi studi erano simili fra loro?
- 7) *What are the overall results and how precise are they?*  
Quali sono i risultati complessivi e quanto sono precisi?
- 8) *Will the results help in caring for patients?*  
I risultati saranno utili nel trattamento dei pazienti?

Recenti pubblicazioni (24) suggeriscono la necessità di fornire, agli specialisti delle diverse discipline mediche, adeguate tecniche di approccio critico alla lettura degli studi metanalitici.

Anche noi, pertanto, riteniamo opportuno, declinare i quesiti proposti da Hunt e McKibbin, alla luce delle esigenze scientifiche e operative in ambito medico occupazionale.

In particolare, riteniamo che lo specialista debba porsi le seguenti domande:

- 1) L'obiettivo della meta-analisi è ben definito e coerente con quelli dei singoli studi che la compongono?
- 2) È possibile che siano stati omessi nella ricerca bibliografica studi rilevanti?
- 3) I criteri di inclusione degli studi nella meta-analisi sono stati esplicitati e, se sì, risultano appropriati e coerenti?
- 4) È stata valutata la qualità, anche attraverso specifici *grading*, degli studi inclusi, esplicitando la presenza di potenziali *bias* e di metodiche di controllo dei fattori di confondimento?
- 5) È stato esplicitato, da parte degli autori, il grado di concordanza tra gli stessi nell'inclusione degli studi e l'approccio all'analisi dei lavori è riproducibile?
- 6) Vi è una significativa eterogeneità tra gli studi inclusi?
- 7) Vi sono risultati statisticamente significativi e con che metodiche sono stati calcolati?
- 8) L'interpretazione dei risultati è stata condotta in maniera esaustiva e imparziale?

Come abbiamo già precedentemente introdotto, la risposta a queste domande non è sempre univoca e, spesso, risente di una certa discrezionalità individuale.

Pur con questo evidente limite, sono state sviluppate metodiche operative per l'analisi e la correzione dei possibili *bias*: per quanto concerne quello di pubblicazione è stato suggerito da diversi autori l'utilizzo del *funnel plot*, letteralmente "grafico ad imbuto", come ausilio all'identificazione di situazioni in cui la distribuzione dei risultati pubblicati potrebbe sottendere alla presenza di *bias*.

Il metodo prevede la stesura di un piano cartesiano che riporti, sull'asse delle ascisse la stima del parametro che quantifica l'entità della relazione (ad esempio, l'*odds ratio* o una misura simile del Rischio Relativo) e, sulle ordinate, la dimensione del campione in esame o altra misura simile, come il reciproco della varianza o della deviazione standard della stima.

Gli studi di piccole dimensioni saranno caratterizzati da maggiori errori casuali (varianza maggiore), e di conseguenza maggiormente dispersi intorno all'effetto medio, rispetto a studi di grandi dimensioni.

Alcuni autori hanno utilizzato, nelle proprie pubblicazioni, l'analisi del *funnel plot* per escludere la presenza di *bias* di pubblicazione: ritengono, pertanto, che, qualora il *bias* di pubblicazione non influisca eccessivamente sulla distribuzione degli studi, il grafico ottenuto presenti la classica forma riconducibile ad un imbuto. Se, per contro, la probabilità di pubblicazione fosse maggiore per studi con risultati positivi e statisticamente significativi, o con dimensione maggiore per quel che riguarda l'entità dell'effetto, la forma risulterebbe asimmetrica (Fig. 4a, 4b).

In realtà questo assunto non è universalmente accettato (25-27): non è possibile, infatti, attribuire con sicurezza un'asimmetria alla presenza di *bias* di pubblicazione, così come un *plot* simmetrico non può essere utilizzato come garanzia di assenza di *bias*.

Bisogna considerare che l'asimmetria può essere causata da diverse motivazioni che si discostano dal *bias* di pubblicazione: la precisione delle misurazioni, la numerosità dei campioni, le differenze di qualità nei diversi studi.

L'interpretazione di un *funnel plot*, inoltre, richiede una buona conoscenza degli studi in esame: utilizzando l'esempio fornito in Fig. 4b possiamo notare come, qualora si procedesse alla suddivisione in sottogruppi degli studi, sulla base delle caratteristiche delle popolazioni lavorative esaminate (Fig. 5a), l'applicazione di *funnel plot* per i singoli sottogruppi potrebbe permettere un'interpretazione differente da quella iniziale (Fig. 5b).

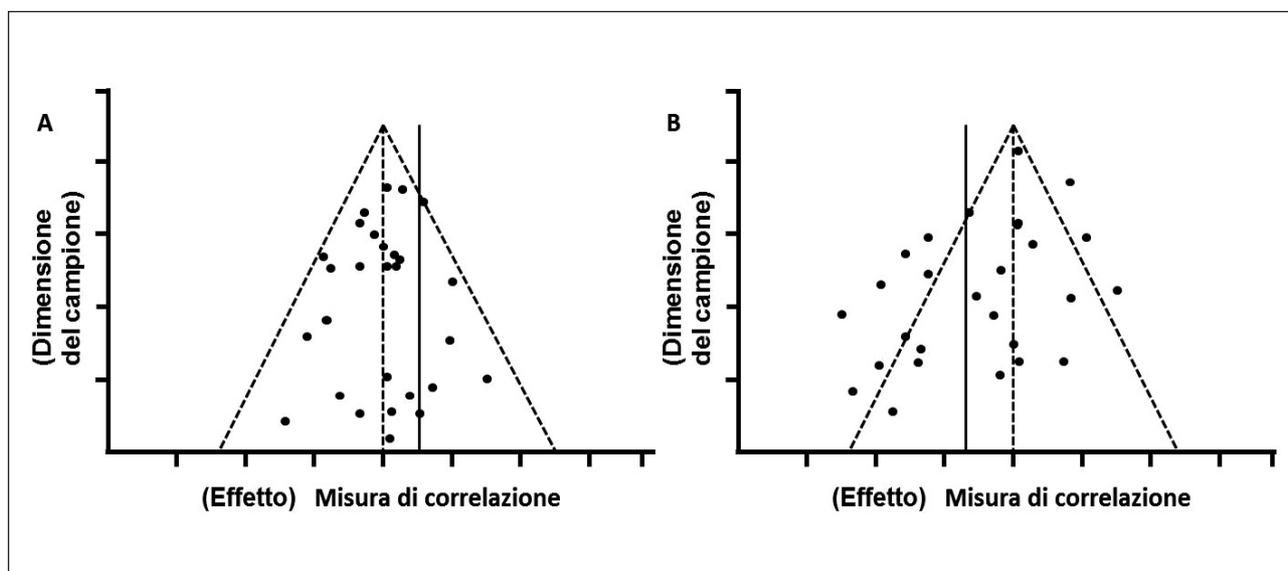


Figura 4. Esempio di *funnel plot* simmetrico (a) e asimmetrico (b) (rielaborato da: Sterne et al. (25))

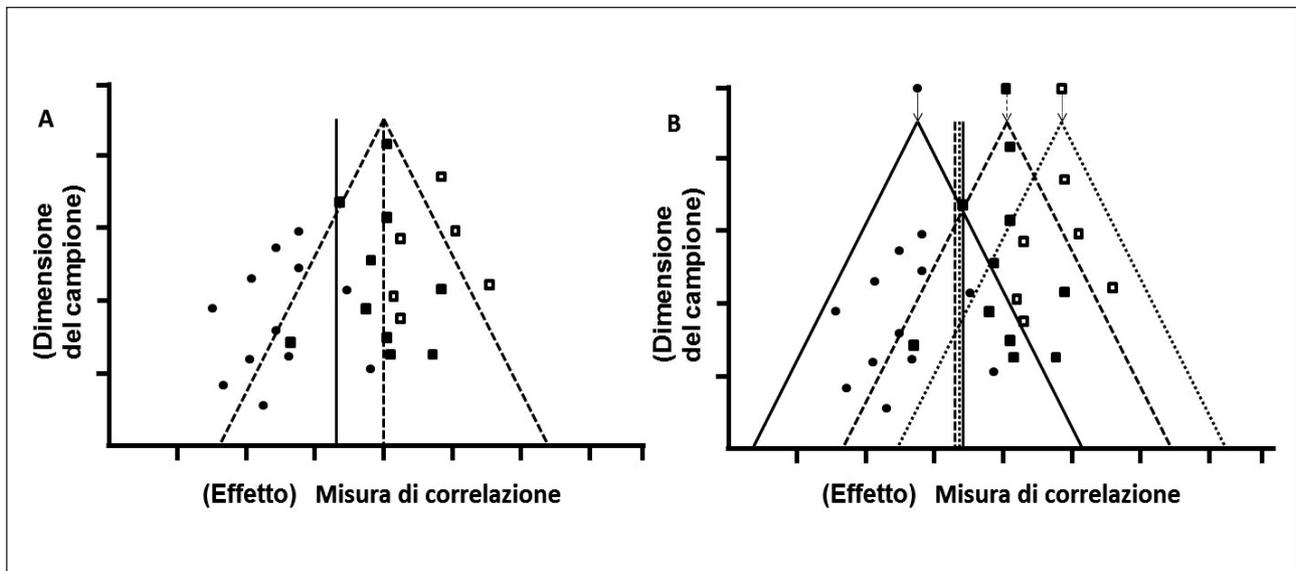


Figura 5. Esempio di suddivisione degli studi in sottogruppi sulla base di caratteristiche comuni nei campioni (a) e applicazione di funnel plot separati (b) (rielaborato da: Sterne et al. (25))

Per questi motivi sono stati sviluppati dei test statistici più rigorosi atti a integrare il *funnel plot* nella valutazione del fenomeno del publication bias: tra questi citiamo il test di Begg (28) e il test di Egger (29).

Il test di Begg esamina la presenza di un'associazione tra le stime degli effetti e le loro variazioni utilizzando il Metodo di Kendall. Un limite di questo test è la possibile sottostima che lo rende inaffidabile quando il numero di studi primari è piccola.

Il test di Egger risulta più sensibile: questo strumento traccia la linea di regressione tra la precisione degli studi (variabile indipendente) e l'effetto standardizzato (variabile dipendente). Questa linea di regressione deve essere valutata per l'inverso della varianza. Nell'ipotetica totale assenza di *bias* di pubblicazione la linea di regressione originerebbe nel punto zero dell'asse delle y; tanto più si allontana dallo zero tanto maggiore è l'evidenza di un *publication bias*.

## Discussione

In ambito medico occupazionale, le meta-analisi e le revisioni sistematiche possono essere un prezioso strumento, capace di sintetizzare e confrontare criticamente campioni di diversa ampiezza e di differenti archi temporali portando ad una elaborazione complessiva del grado di associazione tra specifiche esposizioni professionali e l'insorgenza di determinati quadri patologici.

L'esame delle meta-analisi pubblicate in questo campo nell'ultimo biennio dimostra come la progressiva diffusione di questo strumento, con il suo relativo apprendimento da parte della comunità scientifica, abbia condotto al raggiungimento di adeguati standard in termini di qualità e riproducibilità della ricerca bibliografica nonché della esplicitazione dei criteri metodologici adottati nella conduzione dello studio.

Ciononostante, sempre in ambito metodologico, sono tuttora presenti criticità che si evidenziano maggiormente nella scelta del modello applicato, nell'adozione delle linee guida e nell'applicazione di scale di valutazione della qualità: tutti parametri che possono influenzare negativamente la qualità e, di conseguenza, l'attendibilità dei risultati forniti dalla meta-analisi.

Ulteriore criticità, specifica dell'ambito medico occupazionale, rimane quella relativa alla difficoltà di confronto tra lavori condotti in epoche differenti: gli importanti progressi intervenuti in ambito di prevenzione nei luoghi di lavoro rende, infatti, i campioni studiati in periodi storici diversi rappresentativi di popolazioni spesso, a nostro parere, non assimilabili fra loro.

Riteniamo, pertanto, di fondamentale importanza, sia in fase di progettazione e conduzione di uno studio, sia nell'approccio alla lettura critica dello stesso, che ricercatori e specialisti possano fare affidamento su un adeguato *background* culturale, che garantisca loro un'approfondita conoscenza delle professioni analizzate, dei relativi quadri di esposizione e delle caratteristiche intrinseche delle popolazioni oggetto di studio.

Non è possibile, infatti, garantire risultati attendibili limitandosi alla mera applicazione di criteri *standard* di inclusione degli studi, che non tengano conto delle peculiarità dei singoli campioni e delle modifiche dei quadri di esposizione intervenute nel tempo. Solo applicando variabili specifiche per l'*outcome* da valutare, inoltre, vi potrà essere una buona gestione e correzione dei possibili fattori di confondimento.

Cionondimeno, riteniamo che l'interpretazione dei dati non possa essere effettuata solamente sulla base di test statistici: il solo utilizzo delle metodiche proposte in questo contributo, non supportata da un costante confronto con il contesto economico/sociale e produttivo in esame, garantirà una semplice valutazione della validità dei dati, ma non potrà chiarire se i modelli di associazione suggeriti dai risultati possano trovare riscontro nelle diverse realtà oggetto di indagine.

In ultima istanza, si conferma la necessità di una buona conoscenza della letteratura di settore da cui sono stati tratti gli studi inclusi nelle meta-analisi e nelle revisioni sistematiche, sia per valutare la coerenza tra i risultati complessivi ottenuti e quelli proposti nei singoli lavori, sia per considerare criticamente il contesto storico e scientifico di pubblicazione che, come viene suggerito da diversi autori (8, 30), può essere alla base di errori sistematici e, di conseguenza, modificare sensibilmente i risultati degli studi secondari.

## Bibliografia

- 1) Apostoli P, Imbriani M. [The occupational physician, global advisor for the protection of workers' health]. *G Ital Med Lav Ergon*, marzo 2013; 35(1): 5-9.
- 2) Apostoli P, Cortesi I, Baldasseroni A, Cristaudo A, Imbriani M, Magrini A, et al. [The new methodology to produce instruments for updating occupational physician proposed by Italian Society of Occupational Medicine and Industrial Hygiene (SIMLII)]. *G Ital Med Lav Ergon*, dicembre 2009; 31(4): 371-406.
- 3) Bollettino di Informazione sui farmaci: marzo-aprile 2000; 2: 36-42. Disponibile su: [http://www.agenziafarmaco.gov.it/wscs\\_render\\_attachment\\_by\\_id/111.67442.1150447019581cf96.pdf](http://www.agenziafarmaco.gov.it/wscs_render_attachment_by_id/111.67442.1150447019581cf96.pdf)
- 4) Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Int J Surg Lond Engl* 2010; 8(5): 336-41.
- 5) Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JPA, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *J Clin Epidemiol*, ottobre 2009; 62(10): e1-34.
- 6) Heikkilä K, Madsen IEH, Nyberg ST, Fransson EI, Ahola K, Alfredsson L, et al. Job strain and the risk of inflammatory bowel diseases: individual-participant meta-analysis of 95,000 men and women. *PLoS One* 2014; 9(2): e88711.
- 7) You D, Smith AH, Rempel D. Meta-analysis: association between wrist posture and carpal tunnel syndrome among workers. *Safety and Health at Work* 2014; 5: 27-31.
- 8) Sutton AJ, Duval SJ, Tweedie RL, Abrams KR, Jones DR. Empirical assessment of effect of publication bias on meta-analyses. *BMJ*, 10 giugno 2000; 320(7249): 1574-7.
- 9) Godlee F. Research Misconduct is widespread and harms patient. *BMJ* 2012; 344: e14.
- 10) Godlee F, Wager E. Research misconduct in the UK. *BMJ* 2012; 344: d8357.
- 11) Tavare A. Scientific misconduct is worryingly prevalent in the UK, shows BMJ survey. *BMJ* 2012; 344: e377.
- 12) Tavare A. Managing research misconduct: is anyone getting it right? *BMJ* 2011; 343: d8212.
- 13) Fanelli D. How many scientists fabricate and falsify research? A systematic review and meta-analysis of survey data. *PLoS One* 2009; 4(5): e5738.
- 14) Wells F. Fraud and misconduct in clinical research. *Account Res* 1997; 5(1-3): 25-38.
- 15) Judson H. The great betrayal. *Fraud in science*.
- 16) Buchkowsky SS, Jewesson PJ. Industry sponsorship and authorship of clinical trials over 20 years. *Ann Pharmacother*, aprile 2004; 38(4): 579-85.
- 17) Pira E, Piolatto PG. On confusions. *G Ital Med Lav Ergon*, gennaio-marzo 2009; 31(1): 49-50
- 18) Crosignani P, Audisio R, Amendola P, Scaburri A. Reply to Profs. E. Pira and PG Piolatto published on GIMLE No. 1 / 2009. *G Ital Med Lav Ergon*, gennaio-marzo 2011; 33(1): 100
- 19) Chalmers TC, Smith H, Blackburn B, Silverman B, Schroeder B, Reitman D, et al. A method for assessing the quality of a randomized control trial. *Control Clin Trials*, maggio 1981; 2(1): 31-49.
- 20) Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaughan DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*, febbraio 1996; 17(1): 1-12.
- 21) Wells G, Shea A, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M. The Newcastle-Ottawa scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses [Internet]. Disponibile su: [http://www.ohri.ca/programs/clinical\\_epidemiology/oxford.asp](http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp)
- 22) Oxman AD, Cook DJ, Guyatt GH. Users' guides to the medical literature. VI. How to use an overview. Evidence-Based Medicine Working Group, *JAMA* 1994.
- 23) Hunt DL, McKibbin KA. Locating and Appraising Systematic Reviews. *Ann Intern Med* 1997; 126(7): 532-538.
- 24) Phan K, Tian DH, Cao C, Black D, Yan TD. Systematic review and meta-analysis: techniques and a guide for the academic surgeon. *Ann Cardiothorac Surg* 2015; 4(2): 112-122
- 25) Sterne et al. Recommendations for examining and interpreting funnel plot asymmetry in meta-analyses of randomized controlled trials. *BMJ* 2011; 342: d4002
- 26) Terrin N, Schmid CH, Lau J. In an empirical evaluation of the funnel plot, researchers could not visually identify publication bias. *J Clin Epidemiol* 2005; 58: 894-901
- 27) Ioannidis JPA, Trikalinos TA. The appropriateness of asymmetry tests for publication bias in meta-analyses: a large summary. *CMAJ* 2007; 176(8): 1091-6
- 28) Begg CB, Mazumdar M. Operating characteristics of a rank correlation test for publication bias. *Biometrics*, dicembre 1994; 50(4): 1088-101.
- 29) Egger M, Davey Smith G, Schneider M, Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ*, 13 settembre 1997; 315(7109): 629-34.
- 30) Jennions MD, Møller AP. Relationships fade with time: a meta-analysis of temporal trends in publication in ecology and evolution. *Proc R Soc Lond B*, 2002; 269: 43-8
- 31) Fortunato L, Rushton L. Stomach cancer and occupational exposure to asbestos: a meta-analysis of occupational cohort studies. *Br J Cancer*, 26 maggio 2015; 112(11): 1805-15.
- 32) Binazzi A, Ferrante P, Marinaccio A. Occupational exposure and sinonasal cancer: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer* 2015; 15: 49.
- 33) Hamra GB, Laden F, Cohen AJ, Raaschou-Nielsen O, Brauer M, Loomis D. Lung Cancer and Exposure to Nitrogen Dioxide and Traffic: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Environ Health Perspect*, 14 aprile 2015.
- 34) Wu X, Zhu X, Xie M. Association between dietary cadmium exposure and breast cancer risk: an updated meta-analysis of observational studies. *Med Sci Monit Int Med J Exp Clin Res* 2015; 21: 769-75.
- 35) Li B, Tang SP, Wang KZ. Esophagus cancer and occupational exposure to asbestos: results from a meta-analysis of epidemiology studies. *Dis Esophagus Off J Int Soc Dis Esophagus ISDE*. 10 marzo 2015.
- 36) Li M-C, Chen P-C, Tsai P-C, Furue M, Onozuka D, Hagihara A, et al. Mortality after exposure to polychlorinated biphenyls and polychlorinated dibenzofurans: a meta-analysis of two highly exposed cohorts. *Int J Cancer J Int Cancer*, 15 settembre 2015; 137(6): 1427-32.
- 37) Shiri R, Falah-Hassani K. Computer use and carpal tunnel syndrome: A meta-analysis. *J Neurol Sci*, 15 febbraio 2015; 349(1-2): 15-9.
- 38) Palin O, Herd C, Morrison KE, Jagielski AC, Wheatley K, Thomas GN, et al. Systematic review and meta-analysis of hydrocarbon exposure and the risk of Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*, marzo 2015; 21(3): 243-8.
- 39) Bernal D, Campos-Serna J, Tobias A, Vargas-Prada S, Benavides FG, Serra C. Work-related psychosocial risk factors and musculoskeletal disorders in hospital nurses and nursing aides: a systematic review and meta-analysis. *Int J Nurs Stud*, febbraio 2015; 52(2): 635-48.
- 40) Wang M-D, Gomes J, Cashman NR, Little J, Krewski D. A meta-analysis of observational studies of the association between chronic occupational exposure to lead and amyotrophic lateral sclerosis. *J Occup Environ Med Am Coll Occup Environ Med*, dicembre 2014; 56(12): 1235-42.
- 41) Meyer-Baron M, Knapp G, Schäper M, van Thriel C. Meta-analysis on occupational exposure to pesticides—neurobehavioral impact and dose-response relationships. *Environ Res*, gennaio 2015; 136: 234-45.
- 42) Wagner M, Bolm-Audorff U, Hegewald J, Fishta A, Schlattmann P, Schmitt J, et al. Occupational polycyclic aromatic hydrocarbon exposure and risk of larynx cancer: a systematic review and meta-analysis. *Occup Environ Med*, marzo 2015; 72(3): 226-33.

- 43) Ruotsalainen JH, Verbeek JH, Mariné A, Serra C. Preventing occupational stress in healthcare workers. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 12: CD002892.
- 44) Li J, Zhang M, Loerbroeks A, Angerer P, Siegrist J. Work stress and the risk of recurrent coronary heart disease events: A systematic review and meta-analysis. *Int J Occup Med Environ Health*, 8 novembre 2014.
- 45) Doki S, Sasahara S, Matsuzaki I. Psychological approach of occupational health service to sick leave due to mental problems: a systematic review and meta-analysis. *Int Arch Occup Environ Health*, agosto 2015; 88(6): 659-67.
- 46) Bayer O, Cámara R, Zeissig SR, Rensing M, Dietz A, Locati LD, et al. Occupation and cancer of the larynx: a systematic review and meta-analysis. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngol Off J Eur Fed Oto-Rhino-Laryngol Soc EUFOS Affil Ger Soc Oto-Rhino-Laryngol - Head Neck Surg*, 14 ottobre 2014.
- 47) Kivimäki M, Virtanen M, Kawachi I, Nyberg ST, Alfredsson L, Batty GD, et al. Long working hours, socioeconomic status, and the risk of incident type 2 diabetes: a meta-analysis of published and unpublished data from 222&120 individuals. *Lancet Diabetes Endocrinol*, gennaio 2015; 3(1): 27-34.
- 48) Ryu JY, Sunwoo YE, Lee S-Y, Lee C-K, Kim J-H, Lee J-T, et al. Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) and Vapors, Gases, Dusts, or Fumes (VGDF): A Meta-analysis. *COPD*, agosto 2015; 12(4): 374-80.
- 49) Oddone E, Modonesi C, Gatta G. Occupational exposures and colorectal cancers: a quantitative overview of epidemiological evidence. *World J Gastroenterol WJG*, 21 settembre 2014; 20(35): 12431-44.
- 50) Welling R, Beaumont JJ, Petersen SJ, Alexeeff GV, Steinmaus C. Chromium VI and stomach cancer: a meta-analysis of the current epidemiological evidence. *Occup Environ Med*, febbraio 2015; 72(2): 151-9.
- 51) Sanlorenzo M, Wehner MR, Linos E, Kornak J, Kainz W, Posch C, et al. The risk of melanoma in airline pilots and cabin crew: a meta-analysis. *JAMA Dermatol*, gennaio 2015; 151(1): 51-8.
- 52) Burström L, Nilsson T, Wahlström J. Whole-body vibration and the risk of low back pain and sciatica: a systematic review and meta-analysis. *Int Arch Occup Environ Health*, maggio 2015; 88(4): 403-18.
- 53) Käkälä J, Panula J, Oinas E, Hirvonen N, Jääskeläinen E, Miettunen J. Family history of psychosis and social, occupational and global outcome in schizophrenia: a meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand*, ottobre 2014; 130(4): 269-78.
- 54) Mocevic E, Kristiansen P, Bonde JP. Risk of ischemic heart disease following occupational exposure to welding fumes: a systematic review with meta-analysis. *Int Arch Occup Environ Health*, aprile 2015; 88(3): 259-72.
- 55) Neuhaus M, Eakin EG, Straker L, Owen N, Dunstan DW, Reid N, et al. Reducing occupational sedentary time: a systematic review and meta-analysis of evidence on activity-permissive workstations. *Obes Rev Off J Int Assoc Study Obes*, ottobre 2014; 15(10): 822-38.
- 56) Wang F, Zhang L, Zhang Y, Zhang B, He Y, Xie S, et al. Meta-analysis on night shift work and risk of metabolic syndrome. *Obes Rev Off J Int Assoc Study Obes*, settembre 2014; 15(9): 709-20.
- 57) Rota M, Bosetti C, Boccia S, Boffetta P, La Vecchia C. Occupational exposures to polycyclic aromatic hydrocarbons and respiratory and urinary tract cancers: an updated systematic review and a meta-analysis to 2014. *Arch Toxicol*, agosto 2014; 88(8): 1479-90.
- 58) You D, Smith AH, Rempel D. Meta-analysis: association between wrist posture and carpal tunnel syndrome among workers. *Saf Health Work*, marzo 2014; 5(1): 27-31.
- 59) Bröske I, Thiering E, Heinrich J, Huster K, Nowak D. Biopersistent granular dust and chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2013; 8(11): e80977.
- 60) Montano D, Hoven H, Siegrist J. A meta-analysis of health effects of randomized controlled worksite interventions: does social stratification matter? *Scand J Work Environ Health*, 1 maggio 2014; 40(3): 230-4.
- 61) Schinasi L, Leon ME. Non-Hodgkin lymphoma and occupational exposure to agricultural pesticide chemical groups and active ingredients: a systematic review and meta-analysis. *Int J Environ Res Public Health*, aprile 2014; 11(4): 4449-527.
- 62) Kivimäki M, Batty GD, Ferrie JE, Kawachi I. Cumulative meta-analysis of job strain and CHD. *Epidemiol Camb Mass*, maggio 2014; 25(3): 464-5.
- 63) Vlaanderen J, Straif K, Ruder A, Blair A, Hansen J, Lynge E, et al. Tetrachloroethylene exposure and bladder cancer risk: a meta-analysis of dry-cleaning-worker studies. *Environ Health Perspect*, luglio 2014; 122(7): 661-6.
- 64) Leng L, Chen X, Li C-P, Luo X-Y, Tang N-J. 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin exposure and prostate cancer: a meta-analysis of cohort studies. *Public Health*, marzo 2014; 128(3): 207-13.
- 65) Mediouni Z, de Roquemaurel A, Dumontier C, Becour B, Garrabe H, Roquelaure Y, et al. Is carpal tunnel syndrome related to computer exposure at work? A review and meta-analysis. *J Occup Environ Med Am Coll Occup Environ Med*, febbraio 2014; 56(2): 204-8.
- 66) Hammer PEC, Shiri R, Kryger AI, Kirkeskov L, Bonde JP. Associations of work activities requiring pinch or hand grip or exposure to hand-arm vibration with finger and wrist osteoarthritis: a meta-analysis. *Scand J Work Environ Health*, marzo 2014; 40(2): 133-45.
- 67) Vermeulen R, Silverman DT, Garshick E, Vlaanderen J, Portengen L, Steenland K. Exposure-response estimates for diesel engine exhaust and lung cancer mortality based on data from three occupational cohorts. *Environ Health Perspect*, febbraio 2014; 122(2): 172-7.
- 68) Smolak A. A meta-analysis and systematic review of HIV risk behavior among fishermen. *AIDS Care* 2014; 26(3): 282-91.
- 69) Boffetta P. Lack of association between occupational exposure to diesel exhaust and risk of pancreatic cancer: a systematic evaluation of available data. *Int Arch Occup Environ Health*, luglio 2014; 87(5): 455-62.
- 70) O'Neill TJ, Sargeant JM, Poljak Z. The effectiveness of Coxiella burnetii vaccines in occupationally exposed populations: a systematic review and meta-analysis. *Zoonoses Public Health*, marzo 2014; 61(2): 81-96.
- 71) Uehli K, Mehta AJ, Miedinger D, Hug K, Schindler C, Holsboer-Trachsler E, et al. Sleep problems and work injuries: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev*, febbraio 2014; 18(1): 61-73.
- 72) Mo J, Wang L, Au W, Su M. Prevalence of coal workers' pneumoconiosis in China: a systematic analysis of 2001-2011 studies. *Int J Hyg Environ Health*, gennaio 2014; 217(1): 46-51.
- 73) Shiri R, Frilander H, Sainio M, Karvala K, Sovellius R, Vehmas T, et al. Cervical and lumbar pain and radiological degeneration among fighter pilots: a systematic review and meta-analysis. *Occup Environ Med*, febbraio 2015; 72(2): 145-50.
- 74) Coenen P, Gouttebauge V, van der Burght ASAM, van Dieën JH, Frings-Dresen MHW, van der Beek AJ, et al. The effect of lifting during work on low back pain: a health impact assessment based on a meta-analysis. *Occup Environ Med*, dicembre 2014; 71(12): 871-7.
- 75) Cohen SS, Sadoff MM, Jiang X, Fryzek JP, Garabrant DH. A review and meta-analysis of cancer risks in relation to Portland cement exposure. *Occup Environ Med*, novembre 2014; 71(11): 796-802.
- 76) Babu GR, Jotheeswaran AT, Mahapatra T, Mahapatra S, Kumar A, Detels R, et al. Is hypertension associated with job strain? A meta-analysis of observational studies. *Postgrad Med J*, luglio 2014; 90(1065): 402-9.
- 77) Zendejdel R, Tayefeh-Rahimian R, Kabir A. Chronic exposure to chlorophenol related compounds in the pesticide production workplace and lung cancer: a meta-analysis. *Asian Pac J Cancer Prev APJCP* 2014; 15(13): 5149-53.
- 78) Cieslak R, Shoji K, Douglas A, Melville E, Luszczynska A, Benight CC. A meta-analysis of the relationship between job burnout and secondary traumatic stress among workers with indirect exposure to trauma. *Psychol Serv*, febbraio 2014; 11(1): 75-86.