



**ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ**

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

**ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ ΒΙΟΪΑΤΡΙΚΗΣ ΕΡΕΥΝΑΣ, ΒΙΟΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΚΑΙ
ΚΛΙΝΙΚΗ ΒΙΟΠΛΗΡΟΦΟΡΙΚΗ**

Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία:

**Συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση των GAS (μελέτες γενετικής συσχέτισης) της
Νόσου της Γαστροοισοφαγικής Παλινδρόμησης από το 2012 έως το 2022**

Master Thesis:

**A systematic review and meta-analysis of Gastroesophageal Reflux Disease GAS (genetic
association studies) from 2012 to 2022**

της

ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ Δ. ΑΡΓΥΡΟΥ (ΑΜ 00339)

Τριμελής Επιτροπή:

Δαρδιάτης Ευθύμιος Αναπληρωτής Καθηγητής Νευρολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο
Θεσσαλίας

Δοξάνη Χρυσούλα Ακαδημαϊκός Υπότροφος Ιατρικής Βιομετρίας, Τμήμα Ιατρικής,
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Στεφανίδης Ιωάννης Καθηγητής Παθολογίας-Νεφρολογίας, Διευθυντής Νεφρολογικής Κλινικής,
Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Πρόεδρος του Τμήματος Ιατρικής

Σεπτέμβριος 2023

Στον αγαπημένο μου σύζυγο Δημήτρη

| <u>ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ</u> | <u>ΣΕΛΙΔΑ</u> |
|--|----------------------|
| A. ΠΕΡΙΛΗΨΗ | 3 |
| ABSTRACT | 4 |
| ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ | 5 |
| B. ΕΙΣΑΓΩΓΗ | 6 |
| Γ. ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ | 8 |
| Προσδιορισμός και επιλεξιμότητα των σχετικών μελετών | 8 |
| Εξαγωγή δεδομένων | 8 |
| Σύνθεση και ανάλυση δεδομένων | 9 |
| Δ. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ | 10 |
| Χαρακτηριστικά των μελετών και αποτελέσματα συσχέτισης | 12 |
| Αποτελέσματα μετα-ανάλυσης | 14 |
| GWAS | 16 |
| Συστηματικό σφάλμα δημοσίευσης | 16 |
| Ε. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ | 17 |
| ΣΤ. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ | 18 |
| ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ | 23 |
| Συμπληρωματικός Πίνακας S1 | 23 |
| Αποτελέσματα μετα-ανάλυσης GAS ασθενών/μαρτύρων βασιζόμενα σε συχνότητα αλληλομόρφων και γενοτύπων | 28 |

Α. ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Η γαστροοισοφαγική παλινδρομική νόσος (ΓΟΠΝ) αντιπροσωπεύει μια συχνή διαταραχή του ανωτέρου πεπτικού συστήματος με σημαντικό αντίκτυπο στην ποιότητα ζωής των ασθενών και στο υγειονομικό σύστημα. Ο επιπολασμός της νόσου ποικίλλει, παρουσιάζοντας γεωγραφική κατανομή, και υπολογίζεται έως και 30% στο δυτικό κόσμο, με μικρότερο ποσοστό στην Ασία. Διάφοροι παράγοντες σχετίζονται με την εμφάνιση της νόσου είτε τροποποιήσιμοι, όπως ο τρόπος ζωής, η διατροφή και το αυξημένο σωματικό βάρος, είτε μη τροποποιήσιμοι, όπως η ηλικία, το φύλο και γενετικοί παράγοντες.

Στόχοι: Η συστηματική ανασκόπηση των γενετικών μελετών συσχέτισης ΓΟΠΝ μεταξύ των ετών 2012-2022 και η μετανάλυση των δεδομένων προκειμένου να εκτιμηθεί ακριβέστερα η συσχέτιση γονιδίων και μονο-νουκλεοτιδικών πολυμορφισμών τους με τη νόσο.

Μέθοδοι: Πραγματοποιήθηκε συστηματική βιβλιογραφική ανασκόπηση στις βάσεις δεδομένων PubMed, Cochrane, ScienceDirect, Scopus, DisGENET, GWASCatalog και HuGE Phenopedia για τα έτη 2012-2022 προκειμένου να εντοπιστούν μελέτες γενετικής συσχέτισης (GAS) για τη ΓΟΠΝ. Στη συνέχεια, χρησιμοποιήσαμε μετα-αναλυτικές μεθόδους για τη σύνθεση των αποτελεσμάτων των GAS.

Αποτελέσματα: Ανακτήθηκαν 16 GAS που περιελάμβαναν 132 παραλλαγές από 105 γονίδια. Δεδομένα προς μετα-ανάλυση βάση συχνότητας αλληλομόρφων και γονοτύπων συλλέχθηκαν για 4 πολυμορφισμούς, εκ των οποίων 1 ανέδειξε σημαντικά αποτελέσματα. Ο πολυμορφισμός του γονιδίου GNB3 συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ΓΟΠΝ, ενώ τα γονίδια TNF, IL1B και CYP2C19 δεν παρουσίασαν στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα.

Συμπέρασμα: Πολυάριθμοι μονο-νουκλεοτιδικοί πολυμορφισμοί σε διάφορα γονίδια έχουν συσχετιστεί έντονα με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ΓΟΠΝ, εμφανίζοντας αιτιώδη σχέση με τη φαινοτυπική διακύμανση της νόσου και τη σοβαρότητα των συμπτωμάτων της και των επιπλοκών της. Ωστόσο, τα αποτελέσματα της παρούσα μελέτης θα πρέπει να ερμηνεύονται με προσοχή, δεδομένου ότι ο αριθμός των διαθέσιμων GAS είναι περιορισμένος.

Λέξεις κλειδιά: γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, γενετική συσχέτιση, πολυμορφισμοί, γονότυποι, μετα-ανάλυση

ABSTRACT

Introduction: Gastroesophageal reflux disease (GERD) represents a common upper digestive tract disorder with a significant impact on the quality of life of patients and the healthcare system. The prevalence of the disease varies, showing a geographical distribution, and is estimated to be up to 30% in the western world, with a lower proportion in Asia. Several factors are associated with the development of the disease, either modifiable, such as lifestyle, diet and increased body weight, or non-modifiable, such as age, gender and genetic factors.

Objectives: Systematical review of GERD genetic association studies (GAS) from 2012 to 2022 and meta-analysis of the data, in order to assess accurately the association of genes and their single-nucleotide polymorphisms with the disease.

Methods: We performed a systematic literature review in PubMed, Cochrane, ScienceDirect, ScienceDirect, Scopus, DisGENET, GWASCatalog and HuGE Phenopedia databases for the years 2012-2022 in order to identify genetic association studies (GAS) for GERD. We then used meta-analytical methods to synthesize the GAS results.

Results: Sixteen GASs were retrieved that included 132 variants from 105 genes. Data for meta-analysis based on allele and genotype frequencies were collected for 4 polymorphisms, of which one showed significant results. The GNB3 gene polymorphism was associated with an increased risk of GERD, whereas TNF, IL1B and CYP2C19 genes did not show statistically significant results.

Conclusion: Numerous single-nucleotide polymorphisms in several genes have been strongly associated with an increased risk of GERD, showing a causal relationship with the phenotypic variation of the disease and the severity of its symptoms and complications. However, the results of the present study should be interpreted with caution, given the limited number of available GAS.

Key words: gastroesophageal reflux disease, genetic association, polymorphisms, genotypes, meta-analysis

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

ΓΟΠΝ: νόσος της γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης/ γαστροοισοφαγική παλινδρομική νόσος

chr: χρωμόσωμα

NERD: ενδοσκοπικώς αρνητική παλινδρομική νόσος/μη διαβρωτική παλινδρομική νόσος

ERD: διαβρωτική παλινδρομική νόσος

BE: οισοφάγος Barrett

EAC: αδενοκαρκίνωμα οισοφάγου

SNPs: μονο-νουκλεοτιδικοί πολυμορφισμοί

GAS: μελέτες γενετικής συσχέτισης

GWAS: μελέτες γενετικής συσχέτισης σε γονιδιωματική κλίμακα

DisGENET: βάση δεδομένων συσχέτισης γονιδίου-νόσου

HuGE Phenopedia: Human Genetic Epidemiology Phenopedia

IL-1B: interleukin 1 beta

GNB3: G Protein Subunit Beta 3

TNF: παράγοντας νέκρωσης όγκων

CYP2C19: μέλος 19 της υποοικογένειας C της οικογένειας 2 του κυτοχρώματος P450

B. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η νόσος της γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης (ΓΟΠΝ) αντιπροσωπεύει μία από τις πιο διαδεδομένες γαστρεντερικές διαταραχές παγκοσμίως με ποσοστό εμφάνισης που κυμαίνεται από 11% έως 38,8% του γενικού πληθυσμού, με σημαντικό αντίκτυπο στην ποιότητα ζωής των ασθενών, καθώς και στο σύστημα υγείας.^[1] Σύμφωνα με τον ορισμό του Montreal ^[2,3], η ΓΟΠΝ είναι μια κατάσταση που αναπτύσσεται όταν η παλινδρόμηση του περιεχομένου του στομάχου προκαλεί ενοχλητικά συμπτώματα ή/και επιπλοκές, όπως ο οισοφάγος Barrett (BE) και το αδενοκαρκίνωμα του οισοφάγου (EAC). Ο ορισμός του Lyon Consensus ^[4] προσεγγίζει τη ΓΟΠΝ φυσιολογολογικά, επισημαίνοντας την παρουσία αυξημένης γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης, κινητικών διαταραχών του οισοφάγου και αυξημένης διαπερατότητας του επιθηλίου που μπορεί να σχετίζεται με την παλινδρόμηση. Ωστόσο, τα περισσότερα από αυτά τα χαρακτηριστικά δεν είναι ειδικά για τη ΓΟΠΝ. Ο ορισμός του Rome IV Conference ^[5] βασίζεται στα συμπτώματα και επικεντρώνεται στον καθορισμό λειτουργικών συνδρόμων με χαρακτηριστικά ΓΟΠΝ. Εντούτοις, τα λειτουργικά σύνδρομα μπορεί να μιμούνται τη ΓΟΠΝ χωρίς αιτιώδη σχέση με την παλινδρόμηση.^[5]

Η ΓΟΠΝ περιλαμβάνει 2 διακριτές κλινικές οντότητες, τη μη διαβρωτική παλινδρόμηση ή τυπικό σύνδρομο παλινδρόμησης χωρίς οισοφαγικές βλάβες ή ενδοσκοπικώς αρνητική παλινδρομική νόσος (NERD) και τη διαβρωτική παλινδρόμηση (ERD), η οποία είναι αναγνωρίσιμη σε ασθενείς με διαβρώσεις του οισοφάγου (οισοφαγίτιδα από παλινδρόμηση, η πεπτική στένωση, BE, EAC).^[6]

Η ΓΟΠΝ, σύμφωνα με την τρέχουσα βιβλιογραφία, αποτελεί ένα πολυπαραγοντικό σύνδρομο. Διάφοροι παράγοντες, όπως κυτταρικοί, μοριακοί και γενετικοί, μπορεί να επηρεάσουν την σοβαρότητα της νόσου.^[6] Αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι οι γενετικοί παράγοντες του ξενιστή μπορεί να επηρεάσουν την ανάπτυξη της ΓΟΠΝ, συμπεριλαμβανομένων των γονιδίων που διαμορφώνουν: (α) την έκκριση του γαστρικού οξέος (προ- και αντιφλεγμονώδεις παράγοντες και εκείνοι που εμπλέκονται στην οδό έκκρισης οξέος), (β) το μονοπάτι επιδιόρθωσης του DNA, (γ) το καρκινογόνο μονοπάτι απομάκρυνσης τοξινών, (δ) το μονοπάτι ρύθμισης του κυτταρικού κύκλου και (ε) τη σπλαχνική υπερευαισθησία κατά τη διάρκεια της παλινδρόμησης οξέος στον οισοφάγο.^[6,7] Ο ρόλος της γενετικής στην παθογένεση της ΓΟΠΝ, καθώς και των επιπλοκών που σχετίζονται με την νόσο (BE, EAC), έχει αποδειχθεί από μελέτες διδύμων (επιπολασμός νόσου και συμπτωμάτων της σε μονοζυγωτικά δίδυμα), από μελέτες σε επίπεδο οικογενειών (αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης της νόσου σε άτομα με θετικό οικογενειακό ιστορικό) και από μελέτες γενετικής συσχέτισης σε επίπεδο γονιδιώματος (GWAS), που προσδιόρισαν μονο-νουκλεοτιδικούς

πολυμορφισμούς (SNPs) που σχετίζονται με τη νόσο και τις επιπλοκές της.¹⁸¹ Επιπλέον, πρόσφατες GWAS αποκάλυψαν ισχυρές γενετικές σχέσεις μεταξύ της ΓΟΠΝ και μιας ποικιλίας χαρακτηριστικών, όπως η παχυσαρκία, η κατάθλιψη και η νόσος Alzheimer.¹⁹⁻¹²¹ Παρόλο που αυτοί οι πολυμορφισμοί μελετώνται συχνά, η συσχέτιση μεταξύ αυτών των πολυμορφισμών και του κινδύνου εμφάνισης ΓΟΠΝ παραμένει ασαφής.

Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η συστηματική ανασκόπηση των γενετικών μελετών συσχέτισης ΓΟΠΝ μεταξύ των ετών 2012-2022 και η μετα-ανάλυση των δεδομένων προκειμένου να εκτιμηθεί ακριβέστερα η συσχέτιση γονιδίων και πολυμορφισμών τους με τη νόσο.

Γ. ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Προσδιορισμός και επιλεξιμότητα των σχετικών μελετών

Πραγματοποιήθηκε βιβλιογραφική αναζήτηση μελετών γενετικής συσχέτισης ΓΟΠΝ στις βάσεις δεδομένων PubMed, Cochrane, ScienceDirect, Scopus, DisGENET, GWASCatalog και HuGE Phenopedia για τα έτη 2012-2022 στην αγγλική γλώσσα. Χρησιμοποιήθηκαν οι ακόλουθες λέξεις-κλειδιά: ("genetic background" OR "genetics" OR "susceptible genetic loci" OR SNPs OR "genetic loci" OR "gene loci" OR "genetic association studies" OR "genetic" OR polymorphism OR "reflux genome associated studies" OR "genetic contributors" OR GWAS) AND ("Gastroesophageal Reflux" OR "gastroesophageal reflux disease" OR "GERD" OR "reflux disease" OR "chronic reflux disease"). Επίσης, ελέγχθηκαν μετα-αναλύσεις γενετικών μελετών ΓΟΠΝ. Τα κριτήρια συμπερίληψης που έπρεπε να πληρούν οι μελέτες ήταν α) να αφορούν περιπτώσεις με ΓΟΠΝ (είτε GERD είτε NERD), β) να είναι μελέτες ασθενών-υγιών μαρτύρων, γ) να παρέχουν πλήρη γονοτυπικά δεδομένα είτε μέσω αριθμού γονοτύπων είτε μέσω συχνοτήτων αλληλομόρφων, με αποκλεισμό των άρθρων που παρουσίαζαν αποτελέσματα μετά από συγχώνευση των γονοτύπων, δ) να περιλαμβάνουν ανθρώπινα υποκείμενα ε) να μην αφορούν ασθενείς με ΓΟΠΝ που έχουν υποβληθεί σε χειρουργική επέμβαση στον πεπτικό σωλήνα και ε) να παρέχουν επαρκή δεδομένα για την εκτίμηση του λόγου πιθανοτήτων (OR) και του 95% διαστήματος εμπιστοσύνης (95%CI) του. Μη ερευνητικά άρθρα αποκλείστηκαν. Εάν είχαν δημοσιευθεί περισσότερα από ένα άρθρα από τους ίδιους συγγραφείς με τα ίδια ή επικαλυπτόμενα θέματα, επιλέχθηκε η μελέτη με το μεγαλύτερο μέγεθος δείγματος ή τα πιο πρόσφατα δεδομένα. Οι παραπομπές των επιλέξιμων μελετών και των σχετικών άρθρων ανασκόπησης ελέγχθηκαν επίσης για τον εντοπισμό πρόσθετων μελετών.

Μελέτες που διερευνούσαν την εξέλιξη της νόσου, τη σοβαρότητα, την τροποποίηση του φαινοτύπου, την ανταπόκριση στη θεραπεία ή την επιβίωση αποκλείστηκαν. Αποκλείστηκαν επίσης οι αναφορές περιπτώσεων (case-report studies), τα άρθρα σύνταξης, οι ανασκοπήσεις και τα μη αγγλικά άρθρα, καθώς και μελέτες με άλλα σχέδια μελέτης, όπως μελέτες διδύμων και μελέτες οικογενειών. Η επιλεξιμότητα των άρθρων αξιολογήθηκε ανεξάρτητα από δύο ερευνητές (Α.Α. και Σ.Π.), τα αποτελέσματα συγκρίθηκαν και τυχόν διαφωνίες επιλύθηκαν με συναίνεση.

Εξαγωγή δεδομένων

Από κάθε άρθρο εξήχθησαν οι ακόλουθες πληροφορίες: πρώτος συγγραφέας, έτος δημοσίευσης, εθνικότητα (κατηγοριοποιημένη ως Ευρωπαίοι, Ασιάτες, Ανάμεικτος πληθυσμός), συνολικός

αριθμός ασθενών και μαρτύρων, συχνότητες αλληλομόρφων και γονοτύπων και απόκλιση από την ισορροπία Hardy-Weinberg (HWE).^[13] Όταν δεν αναφερόταν η p-τιμή HWE, υπολογίστηκε με τη χρήση της δοκιμής χ^2 του Pearson.

Σύνθεση και ανάλυση δεδομένων

Η συσχέτιση μεταξύ της κατανομής του γονότυπου και της GERD εξετάστηκε με τη χρήση του γενικευμένου γραμμικού λόγου πιθανοτήτων (OR_G).^[14,15] Ο OR_G εκφράζει την πιθανότητα ένα υποκείμενο να είναι περισσότερο άρρωστο σε σχέση με την πιθανότητα να είναι λιγότερο άρρωστο, δεδομένου ότι οι ασθενείς έχουν υψηλότερο μεταλλακτικό φορτίο. Ρητά, ο OR_G δείχνει πόσα ζεύγη ασθενών/υγιών μαρτύρων υπάρχουν στη μελέτη, για τα οποία οι ασθενείς έχουν μεγαλύτερο μεταλλακτικό φορτίο σε σχέση με τον αριθμό των ζευγών για τα οποία οι υγιείς μάρτυρες έχουν μεγαλύτερο μεταλλακτικό φορτίο- εναλλακτικά, ο OR_G δείχνει εάν το μεταλλακτικό φορτίο μιας παραλλαγής εμπλέκεται στην ευαισθησία στη νόσο.^[14,15]

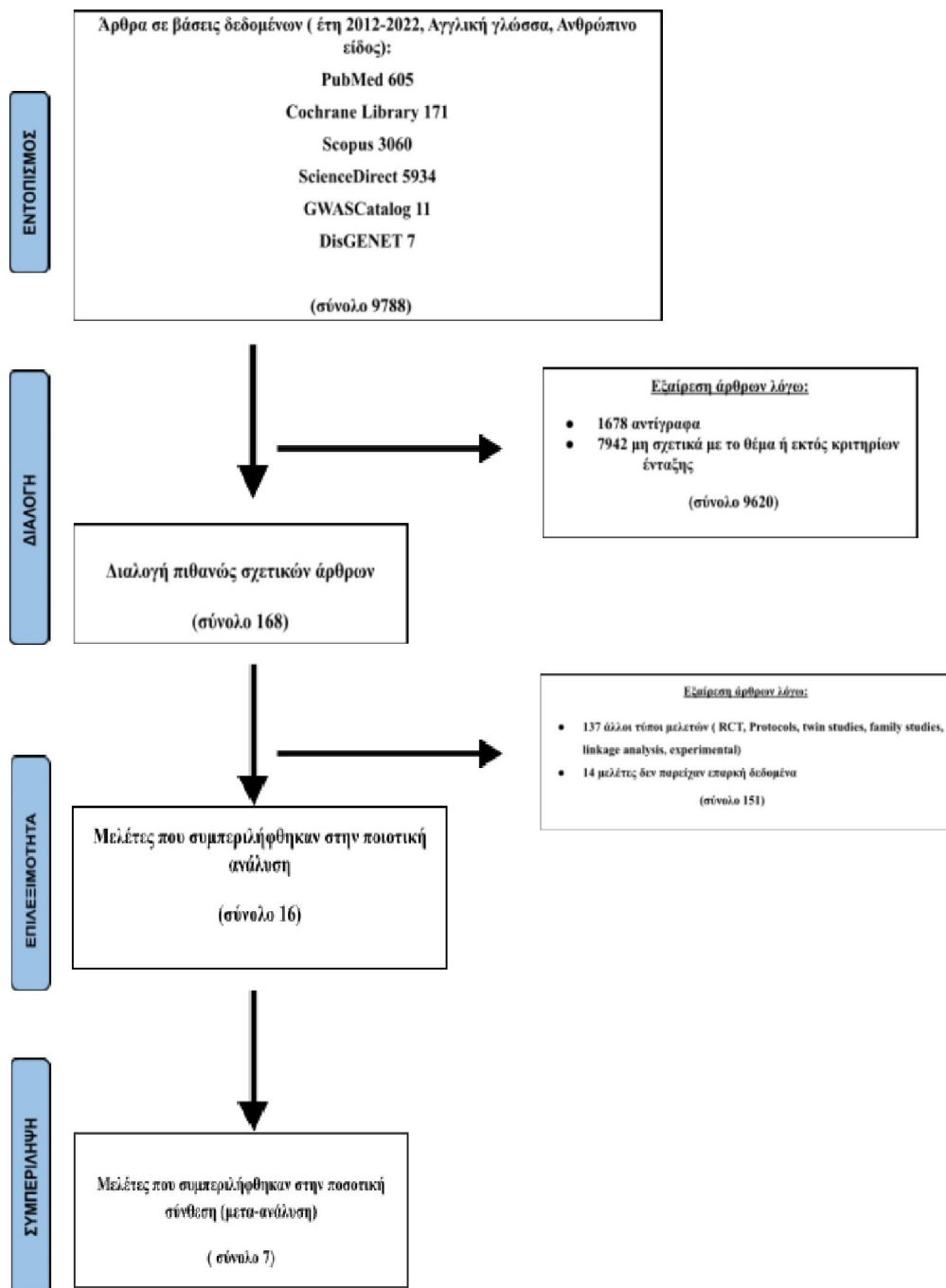
Ο OR_G υπολογίστηκε για κάθε γενετική παραλλαγή με διαθέσιμες γονοτυπικές μετρήσεις. Για τις παραλλαγές με διαθέσιμες συχνότητες αλληλομόρφων, εφαρμόστηκε το μοντέλο αντίθεσης αλληλομόρφων. Το κατώφλι για τη μετα-ανάλυση ήταν η παρουσία δύο μελετών.

Ο συγκεντρωτικός OR εκτιμήθηκε χρησιμοποιώντας είτε το μοντέλο των σταθερών επιδράσεων, εφόσον οι μελέτες που συμπεριελήφθησαν στη μετα-ανάλυση παρουσίαζαν ομοιογένεια, είτε το μοντέλο των τυχαίων επιδράσεων των DerSimonian και Laird σε περίπτωση παρουσίας ετερογένειας μεταξύ των μελετών.^[16] Οι συσχετίσεις παρουσιάζονται με OR, είτε συγκεντρωτικά για τα γονοτυπικά δεδομένα είτε συγκεντρωτικά για τα δεδομένα αλληλομόρφων, με τα αντίστοιχα 95%CI. Ελέγξαμε την ετερογένεια μεταξύ των μελετών με το στατιστικό Q του Cochran (θεωρήθηκε στατιστικά σημαντικό σε $P < 0,10$) και αξιολογήσαμε την έκτασή της με το στατιστικό I^2 , το οποίο είναι ανεξάρτητη από τον αριθμό των μελετών στη μετα-ανάλυση και λαμβάνει τιμές μεταξύ 0 και 100%, με υψηλότερες τιμές να υποδηλώνουν μεγαλύτερο βαθμό ετερογένειας.^[17,18] Ο OR_G υπολογίστηκε με τη χρήση λογισμικού για την εφαρμογή της μεθοδολογίας γενικευμένης αναλογίας πιθανοτήτων για την ανάλυση και μετα-ανάλυση των GAS (ORGGASMA) (<http://bio.math.med.uth.gr>).^[15]

Για κάθε μελέτη, εξετάσαμε εάν η ομάδα των μαρτύρων ήταν στην ισορροπία Hardy-Weinberg (HWE) για τους προβλεπόμενους γονότυπους χρησιμοποιώντας το ακριβές τεστ του Fisher. Για μελέτες που παρείχαν μόνο δεδομένα αλληλομόρφων, βασιστήκαμε στην αξιολόγηση των συγγραφέων για τις αποκλίσεις από την HWE.^[19]

Δ. Αποτελέσματα

Η βιβλιογραφική ανασκόπηση αρχικά εντόπισε 9788 τίτλους, σύμφωνα με το Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and MetaAnalyses (PRISMA) και Meta-analysis Of Genetic Association Studies.^[20,21] (Εικόνα 1) Μετά την εξαίρεση αντιγράφων και μη σχετικών με το θέμα ή τα κριτήρια ένταξης άρθρων, μελετήσαμε ανεξάρτητα τις περιλήψεις 168 άρθρων και τις αναφορές τους για να αξιολογήσουμε την επιλεξιμότητά τους για τη μετα-ανάλυση, καθώς και τις δημοσιευμένες μετα-αναλύσεις για τα σχετικά γονίδια. Τα αποτελέσματα συγκρίθηκαν και οι διαφωνίες επιλύθηκαν με συναίνεση. Τα πλήρη άρθρα αξιολογήθηκαν ως προς τη συμμόρφωση με τα κριτήρια ένταξης. Όταν ένα άρθρο παρείχε δεδομένα για διαφορετικούς πληθυσμούς, τότε κάθε πληθυσμός θεωρήθηκε ως διαφορετική μελέτη. Δεδομένα από 16 άρθρα^[9,22-36] που αντιπροσώπευαν 21 μελέτες συμπεριλήφθηκαν στην ποιοτική σύνθεση και 7 μελέτες^[30-36] στην ποσοτική σύνθεση. Στην Εικόνα 1 παρουσιάζεται το διάγραμμα ροής των ανακτηθέντων άρθρων, καθώς και των αποκλεισθέντων άρθρων με τους λόγους αποκλεισμού. Συνολικά, 105 υποψήφια γονίδια, όπως αυτά έχουν καταγραφεί στη βάση δεδομένων HuGE Phenopedia (<https://phgkb.cdc.gov/PHGKB/phenoPedia>) και 132 πολυμορφισμοί που σχετίζονται με αυτά τα γονίδια διερευνήθηκαν σε 21 μελέτες συσχέτισης γονιδίων- ΓΟΠΝ. Τα χαρακτηριστικά κάθε μελέτης και οι αναφορές τους παρουσιάζονται στον Συμπληρωματικό Πίνακα S1 στο Παράρτημα. Οι μελέτες αφορούσαν συνολικά 83857 υγιείς μάρτυρες και 27783 ασθενείς με ΓΟΠΝ.



Εικόνα 1. Διάγραμμα ροής συστηματικής ανασκόπησης της βιβλιογραφίας για μελέτες γενετικής συσχέτισης της ΓΟΠΝ μεταξύ των ετών 2012-2022 (δημιουργία από συγγραφέα)

Χαρακτηριστικά των μελετών και αποτελέσματα συσχέτισης

Οι μελέτες διεξήχθησαν σε διάφορους πληθυσμούς διαφορετικής φυλετικής καταγωγής: 11 μελέτες αφορούσαν Ευρωπαίους, 4 μελέτες περιελάμβαναν Ασιάτες και 6 μελέτες διεξήχθησαν σε μικτούς πληθυσμούς. Η μέση ηλικία των ασθενών στις επιμέρους μελέτες ήταν τα 52,9 έτη, ενώ η μέση ηλικία των υγιών μαρτύρων ήταν 50,8. Η κατανομή ορισμένων γονότυπων στην ομάδα υγιών μαρτύρων απείχε από την HWE σε 4 μελέτες από τις 21 μελέτες που συμπεριελήφθησαν στην ποιοτική ανάλυση.

Από τις 7 μελέτες που συμπεριελήφθησαν στην ποσοτική ανάλυση (μετα-ανάλυση), ανακτήθηκαν συγκρίσιμα δεδομένα μόνο για 4 γονίδια και τους πολυμορφισμούς αυτών.

Στις αναλύσεις στις οποίες υπολογίστηκε ο OR_G , στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα αναδείχθηκαν μόνο για τον πολυμορφισμό rs5443 C>T της υπομονάδας 3 των πρωτεϊνών που δεσμεύουν νουκλεοτίδια γουανίνης (*GNB3*) ($OR_G = 2.24$, 95%CI (1.56-3.21)), υποδηλώνοντας ότι η αυξημένη γενετική έκθεση (μεταλλακτικό φορτίο) σε αυτή την παραλλαγή σχετίζεται με 2πλάσια πιθανότητα παρουσίας ΓΟΠΝ. Αντιθέτως, μη στατικά σημαντικές τιμές OR_G υπολογίστηκαν για τους πολυμορφισμούς rs1800629 G>A του παράγοντα νέκρωσης όγκων (*TNF*) και τον rs16944 T>C της ιντερλευκίνης 1 βήτα (*IL1B*). (Πίνακας 1) Στο μοντέλο αντίθεσης των αλληλομόρφων των ασθενών έναντι των υγιών μαρτύρων, παρατηρήθηκαν σημαντικές συσχετίσεις για το γονίδιο *GNB3* (1 παραλλαγή), ενώ δεν ανεδείχθησαν στατιστικώς σημαντικά αποτελέσματα για τα γονίδια *IL1B* (1 παραλλαγή), *TNF* (1 παραλλαγή) και του μέλους 19 της υποοικογένειας C της οικογένειας 2 του κυτοχρώματος P450 (*CYP2C19*) (1 παραλλαγή), όπως αναλυτικά περιγράφονται στον Πίνακα 1.

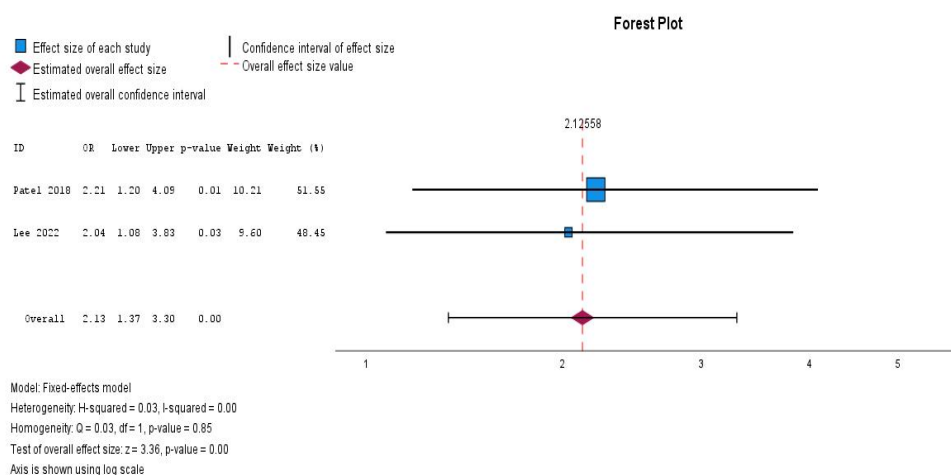
Πίνακας 1. Αποτελέσματα των GAS ασθενών/υγιών μαρτύρων βασιζόμενα σε συχνότητα αλληλομόρφων και γονοτύπων

| Gene | Variant | No of studies | Genetic model | Cases/Controls (total) | ORp | 95%CI | p-value | Effect model | Heterogeneity | | | h-index |
|-------------------|----------------|----------------|---------------|--|-------|---------------|---------|--------------|----------------|-----------|-------------|---------|
| | | | | | | | | | I ² | P-Value Q | Q statistic | |
| <i>CYP2C19*17</i> | rs12248560 C>T | 2 (all in HWE) | Co-dominant | 60/69 | 1.69 | (0.14-21.2) | 0,68 | Fixed | 0% | 0.72 | 0.13 | |
| <i>GNB3</i> | rs5443 C>T | 2 (1 in HWE) | Recessive | 202/278 | 0.303 | (0.181-0.507) | <.001 | Fixed | 58% | 0.122 | 2.39 | -0.10 |
| | | | Dominant | 202/278 | 2.13 | (1.37-3.30) | <.001 | Fixed | 0% | 0.85 | 0.03 | |
| | | | Additive | 202/278 | 0,25 | (0,14-0,44) | <.001 | Fixed | 6% | 0.30 | 1.06 | |
| | | | Co-dominant | 202/278 | 1.16 | (0.76-1.78) | 0.50 | Fixed | 18% | 0.27 | 1.23 | |
| | | | | ORG=2.24 95%CI (1.56-3.21) I ² =0% p-value Q=0.40 Q-statistic=0.70 | | | | | | | | |
| <i>TNF</i> | rs1800629 G>A | 2 (All in HWE) | Recessive | 163/288 | 1.06 | (0.13-8.71) | 0.96 | Fixed | 0% | 0.54 | 0.38 | |
| | | | Dominant | 163/288 | 0.58 | (0.17-2.00) | 0.39 | Random | 75% | 0.05 | 3.93 | |
| | | | Additive | 163/288 | 1.13 | (0.14-9.32) | 0.91 | Fixed | 0% | 0.49 | 0.47 | |
| | | | Co-dominant | 163/288 | 1.83 | (0.50-6.61) | 0.36 | Random | 76% | 0.05 | 4.12 | |
| | | | | ORG=0.67 95%CI (0.38-1.19) I ² =78.4% p-value Q=3.10 Q-statistic=4.6 | | | | | | | | |
| <i>IL1B</i> | rs16944 T>C | 2 (1 in HWE) | Recessive | 83/74 | 0.58 | (0.14-2.38) | 0.45 | Random | 70% | 0.07 | 3.39 | |
| | | | Dominant | 83/74 | 1.10 | (0.32-3.80) | 0.88 | Random | 48% | 0.17 | 1.92 | |
| | | | Additive | 83/74 | 1.78 | (0.24-13.27) | 0.59 | Random | 71% | 0.06 | 3.49 | |
| | | | Co-dominant | 83/74 | 1.53 | (0.79-2.94) | 0.21 | Fixed | 0% | 0.21 | 0.34 | |
| | | | | ORG=1.15 95%CI (0.67-2.00) I ² =79.2% p-value Q=2.81 Q-statistic=4.81 | | | | | | | | |

ORp, pooled odds ratio; CI, confidence interval; h-index, degree of dominance index; HWE, Hardy-Weinberg Equilibrium; Q statistic, Cochran's Q measure of heterogeneity

Αποτελέσματα μετα-ανάλυσης

Συνολικά, 132 γενετικές παραλλαγές διερευνήθηκαν σε δύο ή περισσότερες μελέτες και τα αποτελέσματα 7 μετα-αναλύθηκαν. Ο Πίνακας 1 παρουσιάζει τα στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα των μετα-αναλύσεων που διερευνούν την ύπαρξη συσχέτισης μεταξύ των εντοπισμένων γενετικών παραλλαγών και της ΓΟΠΝ με βάση τον αριθμό των γονότυπων. Ο πολυμορφισμός GNB3rs5443 C>T εξετάστηκε ως προς το υπολειπόμενο, το επικρατές, το προσθετικό και το συνεπικρατές γενετικό μοντέλο σύμφωνα με το μοντέλο των σταθερών επιδράσεων, καθώς δεν παρατηρήθηκε ετερογένεια μεταξύ των μελετών. Στατιστική σημαντικότητα παρουσίασαν όλα τα προαναφερόμενα μοντέλα (βλέπε Παράρτημα). (Εικόνα 2)



Εικόνα 2. Το forest plot από τη μετα-ανάλυση για τη συσχέτιση του πολυμορφισμού rs5443 με τη ΓΟΠΝ σύμφωνα με το επικρατές μοντέλο κληρονομικότητας.

Υπολογίστηκε, επιπλέον, ο δείκτης βαθμού κυριαρχίας (h-index= -0.10, degree of inheritance index), καθώς τα γενετικά μοντέλα δεν είναι ανεξάρτητα μεταξύ τους και δεν ποσοτικοποιούν τον τρόπο κληρονομικότητας του γονότυπου.^[37] Η τιμή του h-index ανέδειξε την κυριαρχία του επικρατούς γενετικού μοντέλου, δηλαδή ο ετερόζυγος φορέας TC του πολυμορφισμού αναμένεται να παρουσιάσει αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ΓΟΠΝ, εντοπιζόμενος μεταξύ της μεσότητας των δύο ομοζυγωτών και περισσότερο κατευθυνόμενος προς την επικρατούσα ομοζυγωτία ή, εναλλακτικά, παρατηρείται κυριαρχία του επικρατούς αλληλομόρφου ως προς τον κίνδυνο της ΓΟΠΝ. (Εικόνα 3)

ΕΠΙΚΡΑΤΕΣ ΜΟΝΤΕΛΟ
 $-1 \leq h < 0$



Εικόνα 3. Σχηματική αναπαράσταση του επικρατούς γενετικού μοντέλου για τη συσχέτιση του GNB3rs5443 πολυμορφισμού με τη ΓΟΠΝ (δημιουργία από συγγραφέα)

Αντίστοιχα εξετάστηκαν τα τέσσερα γενετικά μοντέλα (υπολειπόμενο, επικρατές, προσθετικό, συνεπικρατές για τους πολυμορφισμούς των γονιδίων IL1B και TNF. Ως προς την παραλλαγή IL1B rs16944 T>C, χρησιμοποιήθηκε ανά περίπτωση το μοντέλο των τυχαίων επιδράσεων λόγω της παρουσίας ετερογένειας μεταξύ των μελετών και δεν ανεδείχθη στατιστικά σημαντική συσχέτιση με τη νόσο. Η ετερογένεια αποδόθηκε στην απόκλιση των υγιών μαρτύρων της μελέτης των Miftahussur et al. από την HWE, η οποία κατείχε το μεγαλύτερο βάρος στην εν λόγω μετα-ανάλυση, όπως διαφαίνεται στα γραφήματα Forrest plot στο Παράρτημα. Τα αποτελέσματα της μετα-ανάλυσης για τον πολυμορφισμό TNFRs1800629 G>A δεν ανέδειξαν συσχέτιση με τη ΓΟΠΝ ως προς κανένα γενετικό μοντέλο, ωστόσο η μελέτη των Lee et al. κατέδειξε στατιστικά σημαντική συσχέτιση με τη νόσο για το επικρατές και το συνεπικρατές γενετικό μοντέλο [(ORp=0.29, 95%CI(0.10-0.02), p-value=0.02), (PRp=3.76, 95%CI(1.30-10.79), p-value=0.01) αντίστοιχα) υποδηλώνοντας πιθανή κυριαρχία του επικρατούς αλληλομόρφου G στους ασθενείς με ΓΟΠΝ. Για τη μετα-ανάλυση αυτών των δυο γενετικών μοντέλων χρησιμοποιήθηκε το μοντέλο των τυχαίων επιδράσεων λόγω της μεγάλης ετερογένειας μεταξύ των μελετών [(I² =75%, Cochran Q test = 3.93, p-value=0.05), (I² =76%, Cochran Q test = 4.12, p-value=0.05) αντίστοιχα]. Οι υγιείς μάρτυρες των 2 συμπεριλαμβανόμενων μελετών στη μετα-ανάλυση δεν απόκλιναν από την HWE, αφορούσαν Ασιατικό πληθυσμό και ανέδειξαν βάρος στη μετα-ανάλυση. Συνεπώς, η μεταξύ τους ετερογένεια πιθανώς αποδίδεται στα κριτήρια ένταξης των ασθενών της μελέτης των Lee et al., όπου η ΓΟΠΝ ορίστηκε σύμφωνα με τους ευρύτερους ορισμούς του Lyon Consensus^[4] και του Rome IV Conference^[5], διαφεύγοντας από τον περιορισμένο τυπικό κλινικό ορισμό του Montreal^[1,2]. Για τον πολυμορφισμό CYP2C19*17 εξετάστηκε μόνο το συνεπικρατές γενετικό μοντέλο κληρονομικότητας, λόγω των περιορισμένων παρεχόμενων δεδομένων από τις συμπεριλαμβανόμενες 2 μελέτες γενετικής συσχέτισης. Δεν ανεδείχθη στατιστικά σημαντική συσχέτιση του ετερόζυγου φορέα με τη νόσο.

Ωστόσο, σε γενικές γραμμές, τα αποτελέσματα αυτά βασίστηκαν σε ένα μικρό αριθμό μελετών (2) και, ως εκ τούτου, θα πρέπει να ερμηνεύονται με προσοχή.

GWAS

Στη μετα-ανάλυση δεν συμπεριλήφθηκαν GWAS, καθότι είτε αναφέρονταν σε άσχετα γονίδια είτε δεν παρείχαν εξαγωγή δεδομένα.

Συστηματικό σφάλμα δημοσίευσης

Λόγω της συμμετοχής δύο μελετών σε κάθε μετα-ανάλυση, δεν κατέστη δυνατή η διενέργεια ανάλυσης υποκατηγοριών, ανάλυσης ευαισθησίας και η αξιολόγηση της δοκιμής Egger για τον έλεγχο του συστηματικού σφάλματος δημοσίευσης. Ελέγχθησαν τα γραφήματα Funnel plot ανά περίπτωση και παρουσιάζονται στο Παράρτημα, υποδηλώνοντας παρουσία συστηματικού σφάλματος δημοσίευσης. Όσον αφορά την ετερογένεια μεταξύ των μελετών, το μοντέλο τυχαίων επιδράσεων εφαρμόστηκε σε 5 από τις 13 μετα-αναλύσεις με πλήρη γονοτυπικά δεδομένα- διαπιστώθηκε σημαντική ετερογένεια, η οποία αξιολογήθηκε ανά περίπτωση, ως αναφέρεται στο πεδίο των Αποτελεσμάτων.

Ε. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η ΓΟΠΝ αποτελεί μια πολυπαραγοντική νόσο με σοβαρές επιπλοκές που επηρεάζει την ποιότητα ζωής των ασθενών καθώς και το σύστημα υγείας. Αρκετές μελέτες αναφέρουν συσχέτιση γενετικών παραγόντων με την εμφάνιση της ΓΟΠΝ, χωρίς ωστόσο να έχουν καθιερωθεί συγκεκριμένοι γενετικοί τόποι με βεβαιότητα.

Στην παρούσα συστηματική ανασκόπηση εξετάστηκαν 16 άρθρα που αφορούσαν 21 μελέτες για τη συσχέτιση γονιδίων και γενετικών τόπων με τη ΓΟΠΝ, μεταξύ των ετών 2012-2022. Οι περισσότερες μελέτες είχαν διάρθρωση μελετών ασθενών-υγιών μαρτύρων. Συνολικά διερευνήθηκαν 132 πολυμορφισμοί 105 υποψήφιων γονιδίων, ωστόσο δεδομένα προς διεξαγωγή μετα-ανάλυσης ανακτήθηκαν για 4 γενετικές παραλλαγές. Το βασικό εύρημα της μελέτης μας ήταν ότι ο μονο-νουκλεοτιδικός πολυμορφισμός (SNP) rs5443 C>T στο γονίδιο GNB3 στο χρωμόσωμα 12 παρουσιάζει σημαντική συσχέτιση με τη νόσο και, συγκεκριμένα, με μοτίβο κυριαρχίας του επικρατούς αλληλομόρφου C. Οι πρωτεΐνες GNB3 ενσωματώνουν τα σήματα μεταξύ υποδοχέων και πρωτεϊνών-εκτελεστών, υπεισέρχοντας κατά αυτόν τον τρόπο στον άξονα εγκεφάλου-εντέρου και σε προ-φλεγμονώδη μονοπάτια κυτταρικής απάντησης.

Στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα δεν ανακτήθηκαν για τις παραλλαγές των γονιδίων IL1B, TNF και CYP2C19, πιθανώς λόγω έλλειψης επαρκών δεδομένων. Ειδικότερα, για το γονίδιο CYP2C19 και τους πολυμορφισμούς του έχει αποδειχθεί από πρότερες μελέτες ο σημαντικός τους ρόλος στην ανταπόκριση των ασθενών στην αντι-παλινδρομική φαρμακευτική αγωγή.^[35,38]

Δεδομένου ότι στις επιμέρους μετα-αναλύσεις συμμετείχε μικρός αριθμός μελετών, τα αποτελέσματα αυτά πρέπει να ερμηνεύονται με προσοχή. Σε μια πολυγονιδιακή σύνθετη διαταραχή όπως η ΓΟΠΝ, η συσχέτιση μεμονωμένων πολυμορφισμών γονιδίων μπορεί να είναι μικρή και ορισμένες φορές μη κατατοπιστική. Αντιθέτως, οι συνδυασμοί συγκεκριμένων γονοτύπων μπορεί να αποκαλύψουν μεγαλύτερη συσχέτιση με τη νόσο, όπως προκύπτει από GWAS μελέτες με μεγάλο δείγμα ασθενών και υγιών μαρτύρων, εκτενούς ηλικιακού εύρους και φυλετικής προέλευσης. Παρ' όλα αυτά, οι πρακτικές εφαρμογές των ευρημάτων της παρούσας μετα-ανάλυσης είναι προς το παρόν άγνωστες και δεν έχουν ακόμη καθοριστεί. Απομένει να διεξαχθούν λειτουργικές μελέτες προκειμένου να αποσαφηνιστεί η ακριβής λειτουργία και ο ρόλος των πολυμορφισμών αυτών, ώστε να χρησιμοποιηθούν πιθανώς ως εργαλεία διαλογής ή βιοδείκτες, με στόχο νέες θεραπευτικές προσεγγίσεις σε αυτή την ολόένα και συχνότερη ασθένεια.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. **Abd El-Rehim DM**, Fath El-Bab HK, Kamal EM. Expression of Proteinase-activated Receptor-2 in the Esophageal Mucosa of Gastroesophageal Reflux Disease Patients: A Histomorphologic and Immunohistochemical Study. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. 2015 Oct;23(9):646-52. [PMID: 25265427 DOI: 10.1097/PAI.0000000000000130]
2. **Vakil N**, van Zanten SV, Kahrilas P, Dent J, Jones R; Global Consensus Group. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol*. 2006 Aug;101(8):1900-20; quiz 1943. [PMID: 16928254 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2006.00630.x]
3. **Hungin APS**, Molloy-Bland M, Scarpignato C. Revisiting Montreal: New Insights into Symptoms and Their Causes, and Implications for the Future of GERD. *Am J Gastroenterol*. 2019 Mar;114(3):414-421. [PMID: 30323266 DOI: 10.1038/s41395-018-0287-1]
4. **Gyawali CP**, Kahrilas PJ, Savarino E, Zerbib F, Mion F, Smout AJPM, Vaezi M, Sifrim D, Fox MR, Vela MF, Tutuian R, Tack J, Bredenoord AJ, Pandolfino J, Roman S. Modern diagnosis of GERD: the Lyon Consensus. *Gut*. 2018 Jul;67(7):1351-1362 [PMID: 29437910 DOI: 10.1136/gutjnl-2017-314722]
5. **Drossman DA**, Hasler WL. Rome IV-Functional GI Disorders: Disorders of Gut-Brain Interaction. *Gastroenterology*. 2016 May;150(6):1257-61 [PMID: 27147121 DOI: 10.1053/j.gastro.2016.03.035]
6. **Argyrou A**, Legaki E, Koutserimpas C, Gazouli M, Papaconstantinou I, Gkiokas G, Karamanolis G. Risk factors for gastroesophageal reflux disease and analysis of genetic contributors. *World J Clin Cases*. 2018 Aug 16;6(8):176-182. [PMID: 30148145 DOI: 10.12998/wjcc.v6.i8.176]
7. **Bredenoord AJ**. Mechanisms of reflux perception in gastroesophageal reflux disease: a review. *Am J Gastroenterol*. 2012 Jan;107(1):8-15 [PMID: 22218024 DOI: 10.1038/ajg.2011.286]
8. **Ong JS**, An J, Han X, Law MH, Nandakumar P; 23andMe Research team; Esophageal cancer consortium; Schumacher J, Gockel I, Bohmer A, Jankowski J, Palles C, Olsen CM, Neale RE, Fitzgerald R, Thrift AP, Vaughan TL, Buas MF, Hinds DA, Gharahkhani

- P, Kendall BJ, MacGregor S. Multitrait genetic association analysis identifies 50 new risk loci for gastro-oesophageal reflux, seven new loci for Barrett's oesophagus and provides insights into clinical heterogeneity in reflux diagnosis. *Gut*. 2022 Jun;**71**(6):1053-1061. [PMID: 34187846 DOI: 10.1136/gutjnl-2020-323906]
9. **An J**, Gharakhani P, Law MH, Ong JS, Han X, Olsen CM, Neale RE, Lai J, Vaughan TL, Gockel I, Thieme R, Böhmer AC, Jankowski J, Fitzgerald RC, Schumacher J, Palles C; BEACON; 23andMe Research Team; Whiteman DC, MacGregor S. Gastroesophageal reflux GWAS identifies risk loci that also associate with subsequent severe esophageal diseases. *Nat Commun*. 2019 Sep 16;**10**(1):4219. [PMID: 31527586 DOI: 10.1038/s41467-019-11968-2]
 10. **Kim SY**, Kim HJ, Lim H, Kong IG, Kim M, Choi HG. Bidirectional association between gastroesophageal reflux disease and depression: Two different nested case-control studies using a national sample cohort. *Sci Rep*. 2018 Aug 6;**8**(1):11748. [PMID: 30082758 DOI: 10.1038/s41598-018-29629-7]
 11. **Chang P**, Friedenber F. Obesity and GERD. *Gastroenterol Clin North Am*. 2014 Mar;**43**(1):161-73. [PMID: 24503366 DOI: 10.1016/j.gtc.2013.11.009]
 12. **Adewuyi EO**, O'Brien EK, Nyholt DR, Porter T, Laws SM. A large-scale genome-wide cross-trait analysis reveals shared genetic architecture between Alzheimer's disease and gastrointestinal tract disorders. *Commun Biol*. 2022 Jul 18;**5**(1):691. [PMID: 35851147 DOI: 10.1038/s42003-022-03607-2]
 13. **Abramovs N**, Brass A, Tassabehji M. Hardy-Weinberg Equilibrium in the Large Scale Genomic Sequencing Era. *Front Genet*. 2020 Mar 13;**11**:210. [PMID: 32231685 DOI: 10.3389/fgene.2020.00210]
 14. **Zintzaras E**. The power of generalized odds ratio in assessing association in genetic studies. *J Appl Stat* 2012;**39**: 2569–2581
 15. **Zintzaras E**. The generalized odds ratio as a measure of genetic risk effect in the analysis and meta-analysis of association studies. *Stat Appl Genet Mol Biol*. 2010;**9**:Article21. [PMID: 20597847. DOI: 10.2202/1544-6115.1542]]
 16. **DerSimonian R**, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials*. 1986 Sep;**7**(3):177-88. [PMID: 3802833 DOI: 10.1016/0197-2456(86)90046-2]

17. **Cochran WG.** The combination of estimates from different experiments. *Biometrics* 1954;**10**: 101–129
18. **Higgins JP,** Thompson SG. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Stat Med.* 2002 Jun 15;**21**(11):1539-58. [PMID: 12111919 DOI: 10.1002/sim.1186]
19. **Egger M,** Davey Smith G, Schneider M, Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ.* 1997 Sep 13;**315**(7109):629-34. [PMID: 9310563 DOI: 10.1136/bmj.315.7109.629]
20. **Moher D,** Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med.* 2009 Jul 21;**6**(7):e1000097. [PMID: 19621072 DOI: 10.1371/journal.pmed.1000097]
21. **Lee YH.** Meta-analysis of genetic association studies. *Ann Lab Med.* 2015 May;**35**(3):283-7. [PMID: 25932435 DOI: 10.3343/alm.2015.35.3.283]
22. **Renouf DJ,** Zhai R, Sun B, Xu W, Cheung WY, Heist RS, Kulke MH, Cescon D, Asomaning K, Marshall AL, Li S, Christiani DC, Liu G. Association of MDM2 T309G and p53 Arg72Pro polymorphisms and gastroesophageal reflux disease with survival in esophageal adenocarcinoma. *J Gastroenterol Hepatol.* 2013 Sep;**28**(9):1482-8. [PMID: 23735059 DOI: 10.1111/jgh.12286]
23. **Zavala-Solares MR,** Fonseca-Camarillo G, Valdovinos M, Granados J, Grajales-Figueroa G, Zamora-Nava L, Aguilar-Olivos N, Valdovinos-García LR, Yamamoto-Furusho JK. Gene expression profiling of inflammatory cytokines in esophageal biopsies of different phenotypes of gastroesophageal reflux disease: a cross-sectional study. *BMC Gastroenterol.* 2021 May 3;**21**(1):201. [PMID: 33941087 DOI: 10.1186/s12876-021-01707-7]
24. **Lam C,** Liu WF, Bel RD, Chan K, Miller L, Brown MC, Chen Z, Cheng D, Patel D, Xu W, Darling GE, Liu G. Polymorphisms of the FOXF1 and MHC locus genes in individuals undergoing esophageal acid reflux assessments. *Dis Esophagus.* 2017 Feb 1;**30**(2):1-7. [PMID: 26822871 DOI: 10.1111/dote.12456]
25. **Argyrou A,** Legaki E, Koutserimpas C, Gazouli M, Papaconstantinou I, Gkiokas G, Karamanolis G. Polymorphisms of the BARX1 and ADAMTS17 Locus Genes in Individuals With Gastroesophageal Reflux Disease. *J Neurogastroenterol Motil.* 2019 Jul 1;**25**(3):436-441. [PMID: 31048564 DOI: 10.5056/jnm18183]

26. **Jin EH**, Park B, Kim YS, Choe EK, Choi SH, Kim JS, Jung SA. A Novel Susceptibility Locus Near GRIK2 Associated With Erosive Esophagitis in a Korean Cohort. *Clin Transl Gastroenterol.* 2020 Mar;**11**(3):e00145. [PMID: 32132452 DOI: 10.14309/ctg.000000000000145]
27. **Gharahkhani P**, Tung J, Hinds D, Mishra A; Barrett's and Esophageal Adenocarcinoma Consortium (BEACON); Vaughan TL, Whiteman DC, MacGregor S; BEACON study investigators. Chronic gastroesophageal reflux disease shares genetic background with esophageal adenocarcinoma and Barrett's esophagus. *Hum Mol Genet.* 2016 Feb 15;**25**(4):828-35. [PMID: 26704365 DOI: 10.1093/hmg/ddv512]
28. **Deissova T**, Cvanova M, Kala Z, Jiraskova Zakostelska Z, Dolina J, Kunovsky L, Kroupa R, Pavlovsky Z, Lipovy B, Danek Z, Izakovicova Holla L, Urban O, Navratil V, Lischke R, Harustiak T, Grolich T, Prochazka V, Slaby O, Borilova Linhartova P. Lack of Association between Epidermal Growth Factor or Its Receptor and Reflux Esophagitis, Barrett's Esophagus, and Esophageal Adenocarcinoma: A Case-Control Study. *Dis Markers.* 2022 Aug 31;**2022**:8790748. [PMID: 36092955 DOI: 10.1155/2022/8790748]
29. **Bonfiglio F**, Hysi PG, Ek W, Karhunen V, Rivera NV, Männikkö M, Nordenstedt H, Zucchelli M, Bresso F, Williams F, Tornblom H, Magnusson PK, Pedersen NL, Ronkainen J, Schmidt PT, D'Amato M. A meta-analysis of reflux genome-wide association studies in 6750 Northern Europeans from the general population. *Neurogastroenterol Motil.* 2017 Feb;**29**(2). [PMID: 27485664. DOI: 10.1111/nmo.12923]
30. **Picos A**, Vulturar R, Picos A, Chis A, Chiorean I, Piciu A, Petrachescu N, Dumitrascu DL. Interleukin-1A and interleukin-1B gene polymorphisms in gastroesophageal reflux disease. *Exp Ther Med.* 2020 Oct;**20**(4):3394-3398. [PMID: 32904982 DOI: 10.3892/etm.2020.9030]
31. **Miftahussurur M**, Doohan D, Nusi IA, Adi P, Rezkitha YAA, Waskito LA, Fauzia KA, Bramantoro T, Maimunah U, Thamrin H, Masithah SI, Sukadiono S, Uchida T, Lusida MI, Yamaoka Y. Gastroesophageal reflux disease in an area with low Helicobacter pylori infection prevalence. *PLoS One.* 2018 Nov 14;**13**(11):e0205644. [PMID: 30427843 DOI: 10.1371/journal.pone.0205644]
32. **Franciosi JP**, Mougey EB, Williams A, Gomez-Suarez RA, Thomas C, Creech CL, George K, Corao D, Lima JJ. Association Between CYP2C19*17 Alleles and pH Probe

- Testing Outcomes in Children With Symptomatic Gastroesophageal Reflux. *J Clin Pharmacol*. 2018 Jan;**58**(1):89-96. [PMID: 28884817.DOI: 10.1002/jcph.977]
33. **Cheung CKY**, Lan LL, Chan Y, Yuen K, Cheong PK, Fang F, Wu JCY. Functional dyspepsia susceptibility is associated with TGFB1 gene polymorphisms (RS4803455, RS1800469) in H pylori-negative Chinese population. *Neurogastroenterol Motil*. 2019 Oct;**31**(10):e13681. [PMID: 31386263 DOI: 10.1111/nmo.13681]
34. **Patel A**, Hasak S, Nix BD, Sayuk GS, Newberry RD, Gyawali CP. Genetic risk factors for perception of symptoms in GERD: an observational cohort study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018 Jan;**47**(2):289-297. . [PMID: 29148080 DOI: 10.1111/apt.14414]
35. **Kee PS**, Maggo SDS, Kennedy MA, Barclay ML, Miller AL, Lehnert K, Curtis MA, Faull RLM, Parker R, Chin PKL. Omeprazole Treatment Failure in Gastroesophageal Reflux Disease and Genetic Variation at the *CYP2C* Locus. *Front Genet*. 2022 May 19;**13**:869160. [PMID: 35664313 DOI: 10.3389/fgene.2022.869160]
36. **Lee JY**, Kim N, Park JH, Yu JE, Song YJ, Yoon JW, Lee DH. Sex and Gender Differences in Overlap Syndrome of Functional Gastrointestinal Disorder and Effect of Genetic Polymorphisms in South Korea: A Long-term Follow-up Study. *J Neurogastroenterol Motil*. 2022 Jan 30;**28**(1):145-158. [PMID: 34980697 DOI: 10.5056/jnm21047]
37. **Zintzaras E**, Santos M. Performance of MAX test and degree of dominance index in predicting the mode of inheritance. *Stat Appl Genet Mol Biol*. 2012 Jun 27;**11**(4):Article 4. [PMID: 22745022 DOI: 10.1515/1544-6115.1804]
38. **Lee CR**, Luzum JA, Sangkuhl K, Gammal RS, Sabatine MS, Stein CM, Kisor DF, Limdi NA, Lee YM, Scott SA, Hulot JS, Roden DM, Gaedigk A, Caudle KE, Klein TE, Johnson JA, Shuldiner AR. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline for CYP2C19 Genotype and Clopidogrel Therapy: 2022 Update. *Clin Pharmacol Ther*. 2022 Nov;**112**(5):959-967. [PMID: 35034351 DOI: 10.1002/cpt.2526]

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

Συμπληρωματικός Πίνακας S1: Μελέτες που αξιολογήθηκαν στην ποιοτική ανάλυση

| No | Author | Year | Ethnicity | Study Design | Characteristic /Trait | Chr | Gene | SNP | Alleles | Effect size | | | HWE |
|----|--------------------|------|-----------|--|-----------------------|-----|--|-------------|---------|-------------------------|-------|-----------------------|------------|
| 1. | Benfiglio F et al. | 2016 | Europeans | GWAS metaanalysis (SALT, TwinsUKcohort, NFBIC1966) | GERD | | | | | Effect allele frequency | Z | P-value | All in HWE |
| | | | | | | 1 | MIR4418, LINC00339 | rs12128603 | T | 0.05 | 4.12 | 3.88×10 ⁻⁵ | |
| | | | | | | 1 | RPL31P12 | rs782244 | A | 0.34 | -4.26 | 2.07×10 ⁻⁵ | |
| | | | | | | 2 | LINC01376 | rs851328 | T | 0.74 | -4.40 | 1.11×10 ⁻⁵ | |
| | | | | | | 3 | FHIT | rs11712505 | T | 0.46 | -4.34 | 1.46×10 ⁻⁵ | |
| | | | | | | 3 | PLCXD2, PHLDB2, ABHD10, TAGLN3, SLC9C1 | rs7945666 | A | 0.39 | 4.31 | 1.61×10 ⁻⁵ | |
| | | | | | | 3 | RNF7, GRK7, HMGCN2P25, ATP1B3, RP11-383G6.4 | rs4234469 | A | 0.58 | 4.19 | 2.78×10 ⁻⁵ | |
| | | | | | | 4 | | rs10518512 | A | 0.22 | -4.06 | 4.99×10 ⁻⁵ | |
| | | | | | | 5 | | rs1346576 | T | 0.66 | -4.06 | 4.84×10 ⁻⁵ | |
| | | | | | | 5 | IMY, HOMER1, BHM1 | rs4704557 | T | 0.91 | 4.15 | 3.28×10 ⁻⁵ | |
| | | | | | | 5 | RASGRF2 | rs10065109 | C | 0.77 | -4.21 | 2.58×10 ⁻⁵ | |
| | | | | | | 5 | PPARGC1B, MIR378A, RN7SL868P | rs10078478 | A | 0.89 | -4.37 | 1.27×10 ⁻⁵ | |
| | | | | | | 6 | BTF3P7, RP11-80N2.2 | rs2326825 | T | 0.33 | -4.62 | 3.91×10 ⁻⁶ | |
| | | | | | | 7 | MIR3147, VN1R28P, SAPCD2P2, ZNF716, NCOR1P3 | rs4585693 | A | 0.74 | -4.08 | 4.42×10 ⁻⁵ | |
| | | | | | | 8 | CSMD1 | rs12546471 | C | 0.61 | 4.63 | 3.64×10 ⁻⁶ | |
| | | | | | | 8 | C8orf4 | rs7827627 | T | 0.03 | 4.11 | 4.02×10 ⁻⁵ | |
| | | | | | | 8 | CSMD3, MIR2053 | rs1159046 | A | 0.91 | -4.09 | 4.40×10 ⁻⁵ | |
| | | | | | | 9 | GLDC, RPL23AP57, RN7SL123P, RPS3APS4, RNF2P1, RP11-390F4.3 | rs1755608 | A | 0.80 | 4.15 | 3.28×10 ⁻⁵ | |
| | | | | | | 9 | | rs10987145 | T | 0.32 | -4.50 | 6.75×10 ⁻⁶ | |
| | | | | | | 10 | ANK3, CCD5 | rs10761438 | A | 0.36 | -4.36 | 1.29×10 ⁻⁵ | |
| | | | | | | 11 | UBASH3B | rs11218771 | T | 0.64 | 4.17 | 3.02×10 ⁻⁵ | |
| | | | | | | 13 | RNF219-AS1 | rs4628837 | A | 0.35 | 4.23 | 2.32×10 ⁻⁵ | |
| | | | | | | 15 | SILCO3A1, CRT3, RP11-387D10.2 | rs10852151 | A | 0.57 | 5.17 | 2.34×10 ⁻⁷ | |
| | | | | | | 15 | | rs1715566 | T | 0.65 | -4.45 | 8.55×10 ⁻⁶ | |
| | | | | | | 15 | ADAMTS17, RNASSP402, ACO22819.3, CTD-3076017.1 | rs4965272 | T | 0.74 | -4.52 | 6.07×10 ⁻⁶ | |
| | | | | | | 18 | ZNF516 | rs591107 | A | 0.74 | 4.11 | 3.89×10 ⁻⁵ | |
| | | | | | | 20 | CDS2 | rs6076667 | A | 0.79 | -4.07 | 4.71×10 ⁻⁵ | |
| | | | | | | 21 | | rs104951749 | A | 0.98 | -4.22 | 2.46×10 ⁻⁵ | |
| | | | | | | 22 | LINC01422, RP1-90L6.2 | rs2213770 | A | 0.28 | 4.51 | 6.57×10 ⁻⁶ | |

| | | | | | | | | | | | |
|----|-----------------------|------|------------------|--|------|---|------------|-----|-------|-------------|-----------------------|
| | | | | | | ZC3H7B, TEF, RNU6-495P, TOB2, PHF5A, ACO2, SGS3M3, EP300, L3MBTL2, RANGAP1, POLR3H, CSDC2, PIMM1, DES1, NHP2L1, MEI1, NDUFA6, CYP2D6, RP4-756G23.5, CTA-223H9.9 | rs2073167 | T | 0.96 | 4.35 | 1.38×10 ⁻⁵ |
| | | | | | 22 | LINC00898 | rs11705127 | T | 0.61 | 4.17 | 3.07×10 ⁻⁵ |
| 2. | Zavala-Solares et al. | 2021 | Mixed population | cross-sectional | GERD | | | | | | |
| | | | | | 2 | IL1B | | | 0.46 | ±0.031 | 0.003 |
| | | | | | 1 | IL6 | | | 0.03 | ±0.002 | 0.020 |
| | | | | | 4 | IL8 | | | 0.010 | ±0.007 | >0.05 |
| | | | | | 1 | IL10 | | | 0.010 | ±0.009 | 0.043 |
| | | | | | 12 | INFγ | | | 0.001 | ±0.003 | >0.05 |
| | | | | | 6 | TNFα | | | 0.002 | ±0.001 | >0.05 |
| | | | | | 11 | MMP3 | | | 0.003 | ±0.002 | >0.05 |
| | | | | | 20 | MMP9 | | | 0.003 | ±0.002 | >0.05 |
| 3. | An J et al. | 2019 | Mixed population | GWAS metaanalysis (UKBB/Qskin/23andMe) | GERD | | | | | | |
| | | | | | 1 | [PDE4B] | rs1937450 | T>G | 0.97 | [0.96-0.98] | |
| | | | | | 1 | [DPYD] | rs7552188 | T>C | 1.04 | [1.03-1.06] | |
| | | | | | 2 | [APOB] | rs11901649 | G>A | 1.03 | [1.02-1.04] | |
| | | | | | 2 | | rs4362541 | A>T | 1.05 | [1.03-1.06] | |
| | | | | | 2 | [AFF3] | rs7609078 | G>A | 1.04 | [1.02-1.05] | |
| | | | | | 3 | [ANO10], SNRK | rs74652506 | C>T | 0.96 | [0.94-0.97] | |
| | | | | | 3 | RBM6, MON1A | rs7613875 | C>A | 0.97 | [0.96-0.98] | |
| | | | | | 3 | FOXP1 | rs4676893 | A>T | 1.04 | [1.03-1.05] | |
| | | | | | 4 | [MAM13] | rs809955 | G>A | 1.04 | [1.03-1.05] | |
| | | | | | 5 | AK098570, LSPIP3 | rs10940767 | T>A | 0.96 | [0.95-0.98] | |
| | | | | | 5 | HAPLN1, VCAN | rs72771256 | G>A | 1.04 | [1.03-1.06] | |
| | | | | | 6 | [LOC285819], BTN1A1, BTN1A2 | rs7763910 | A>G | 0.96 | [0.95-0.98] | |
| | | | | | 6 | MICA, HLA-B | rs9266237 | G>C | 0.96 | [0.95-0.97] | |
| | | | | | 7 | [MAD1L1], ELFN1 | rs4721096 | T>C | 0.96 | [0.94-0.97] | |
| | | | | | 7 | [SDK1] | rs10242223 | A>G | 1.04 | [1.02-1.05] | |
| | | | | | 7 | [FOXP2] | rs10228350 | A>T | 0.97 | [0.96-0.98] | |
| | | | | | 7 | [GRM8] | rs12706746 | G>A | 0.97 | [0.95-0.98] | |
| | | | | | 11 | CCKBR, CNGA4 | rs12792379 | G>A | 0.96 | [0.95-0.98] | |
| | | | | | 12 | [RAB5B], SUOX, CDK2 | rs11171710 | G>A | 0.97 | [0.96-0.98] | |
| | | | | | 12 | [ATXN2], BRAP, SH2B3 | rs597808 | A>G | 1.03 | [1.02-1.04] | |
| | | | | | 17 | CA10 | rs34796998 | C>G | 0.96 | [0.95-0.97] | |
| | | | | | 19 | PGPEP1, LSM4 | rs1363119 | A>G | 1.04 | [1.03-1.05] | |

| | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|----------------------|------|------------------|------------------------------------|------|----|----------------------------|-------------------|--|--------------|------------|-------------|---------------|----------|-------|-------|------------|
| | | | | | | 19 | (KLHL26);CR1C1. TMEM59L | rs12974777 | C>T | 1.04 | | [1.02-1.05] | | | | | |
| | | | | | | 21 | NRIP1 | rs1297211 | C>G | 1.03 | | [1.02-1.04] | | | | | |
| | | | | | | 21 | OLIG2, C21orf62 | rs7282609 | A>G | 0.97 | | [0.95-0.98] | | | | | |
| 4. | Gharahkhani P et al. | 2016 | Europeans | GWAS metaanalysis (23andME/BEACON) | GERD | | | | | | In 23andME | In BEACON | | | | | |
| | | | | | | 7 | | rs801447 | A>G | 1.10 | 1.11 | | | | | | |
| | | | | | | 1 | | rs4581234 | A>G | 1.11 | 1.01 | | | | | | |
| | | | | | | 2 | | rs34383387 | A>G | 1.08 | 1.10 | | | | | | |
| | | | | | | 2 | EIF2AK3 | rs13018171 | A>G | 1.08 | 1.09 | | | | | | |
| | | | | | | 1 | | rs12065553 | A>G | 1.10 | 1.00 | | | | | | |
| | | | | | | 1 | | rs17104684 | G>A | 1.10 | 1.00 | | | | | | |
| | | | | | | 1 | | rs4303039 | G>A | 1.11 | 1.01 | | | | | | |
| | | | | | | 2 | EIF2AK3 | rs867014 | A>C | 1.08 | 1.10 | | | | | | |
| | | | | | | 1 | | rs2389024 | T>C | 1.10 | 1.01 | | | | | | |
| | | | | | | 11 | TMEM86A, JGSF22 | rs2289965 | T>C | 1.07 | 1.15 | | | | | | |
| | | | | | | 1 | | rs11162968 | T>C | 1.11 | 1.02 | | | | | | |
| | | | | | | 1 | | rs11162975 | A>G | 1.10 | 1.01 | | | | | | |
| | | | | | | 1 | | rs10493662 | A>G | 1.10 | 1.01 | | | | | | |
| | | | | | | 1 | | rs6667297 | G>A | 1.11 | 1.00 | | | | | | |
| | | | | | | 1 | | rs12082344 | A>G | 1.11 | 1.01 | | | | | | |
| | | | | | | 1 | | rs12118987 | A>G | 1.10 | 1.01 | | | | | | |
| | | | | | | 1 | P RRX1 | rs520525 | A>G | 1.07 | 1.16 | | | | | | |
| 5. | Jin et al | 2020 | Asians | GWAS | GERD | | | | | | OR | | | | | | |
| | | | | | | 6 | GRIK2 | rs518309 | C/T | 1.703 | | | (1.414-2.052) | | | | |
| | | | | | | 6 | GRIK2 | rs654455 | A/G | 1.703 | | | (1.414-2.052) | | | | |
| | | | | | | 6 | GRIK2 | rs562589 | C/G | 1.698 | | | (1.41-2.046) | | | | |
| | | | | | | 6 | GRIK2 | rs594589 | A/G | 1.695 | | | (1.407-2.043) | | | | |
| | | | | | | 6 | GRIK2 | rs513126 | T/C | 1.694 | | | (1.406-2.04) | | | | |
| | | | | | | 6 | GRIK2 | rs4445064 | T/G | 1.681 | | | (1.393-2.027) | | | | |
| 6. | Renouf D et al. | 2013 | Mixed population | Prospective cohort | GERD | | | | | | HR | | | | | | All in HWE |
| | | | | | | 17 | TP53 Arg72Pro | rs1042522 | Arg/Arg 165 Arg/Pro 121 Pro/Pro 29 | Pro/Pro 1.97 | | | (1.24-3.15) | | | | |
| | | | | | | 12 | MDM2 T309G | rs2279744 | T/T 13 T/G 17 C/G 48 | G/G 1.79 | | | (1.26-2.54) | | | | |
| | | | | | | | | | | | Cases | Controls | | | | | |
| 7. | Lam et al | 2016 | Mixed population | case-control | GERD | | | | | | wt/wt | wt/mt | mt/mt | wt/wt | wt/mt | mt/mt | |
| | | | | | | 16 | FOXF1 | rs9936833 T>C | TT 61 | TC 95 | CC 26 | TT 37 | TC 43 | CC 7 | | | yes |
| | | | | | | 6 | MHC (HLA-C) | rs9257809 G>A | GG 0 | GA 27 | AA 155 | GG 0 | GA 23 | AA 64 | | | yes |
| 8. | Argyrou et al | 2019 | Europeans | Prospective cohort | GERD | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | 9 | BARX1 | rs11789015 A>G | AA 68 | AG 78 | GG 14 | AA 102 | AG 71 | GG 7 | | | yes |
| | | | | | | 15 | ADAMTS17 | rs4965272 T>G | TT 103 | TG 46 | GG 11 | TT 128 | TG 48 | GG 4 | | | yes |
| 9. | Deisova T et al | 2022 | Europeans | case-control | GERD | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | 4 | EGF | rs4444903A>G | AA 65 | AG 74 | GG 22 | AA 36 | AG 53 | GG 17 | | | yes |
| | | | | | | 7 | EGFR | rs2227983 G>A | GG 87 | AG 62 | AA 12 | GG 58 | AG 44 | AA 4 | | | yes |
| 10. | Miftahussurur | 2018 | Asians | case-control | GERD | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | 2 | L1B-511 | -511 T>C | TT 21 | CT 21 | CC 14 | TT 22 | CT 15 | CC 11 | | | no |

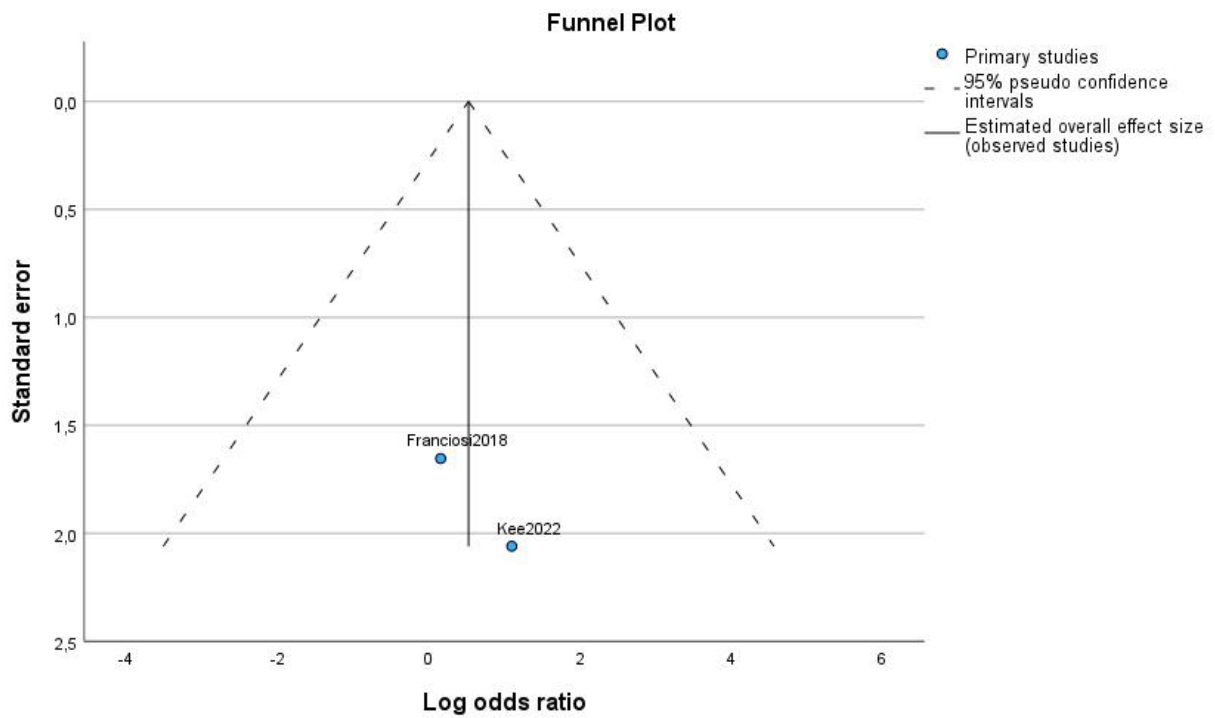
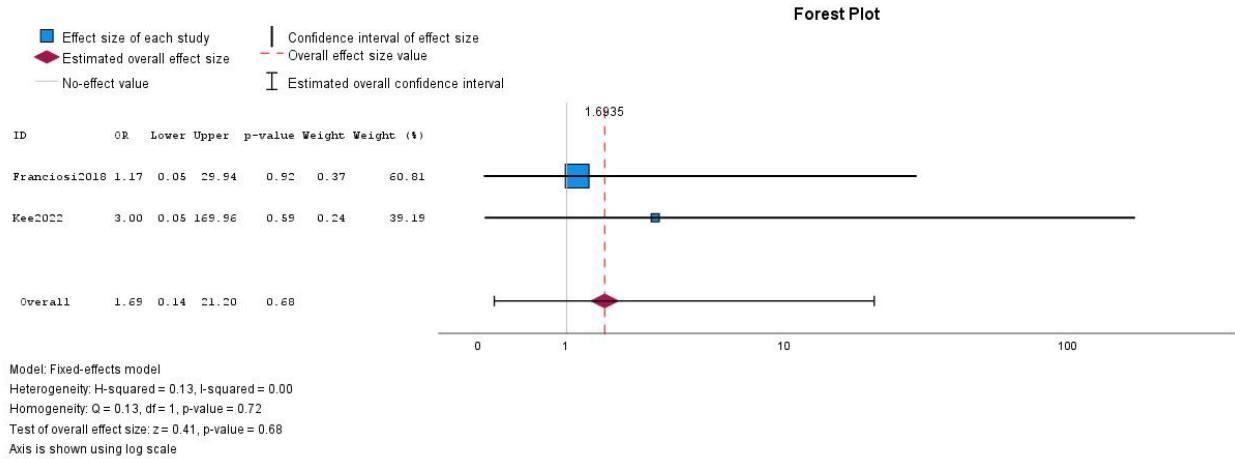
| | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|---------------|------|-----------|--------------|---------|----|------------------------|----------------|-------|----|-------|-------|----|-------|-----|
| | | | | | | 4 | <i>IL8</i> | -251T>A | TT | AT | AA | TT | AT | AA | yes |
| 11. | Picos A et al | 2020 | Europeans | case-control | GERD | | | | 18 | 31 | 7 | 19 | 19 | 10 | |
| | | | | | | 2 | <i>IL1A</i> | rs1800587 C>T | CC | CT | TT | CC | CT | TT | yes |
| | | | | | | 2 | <i>IL1B</i> | rs16944 T>C | TT | TC | CC | TT | TC | CC | yes |
| | | | | | | 2 | <i>IL1B</i> | rs1143634 C>T | CC | TC | TT | CC | TC | TT | yes |
| | | | | | | 2 | <i>IL1RN(VNTR)</i> | 2-10v | 1-10v | ½ | 2-Deβ | 1-10v | ½ | 2-Deβ | yes |
| | | | | | | 2 | | | 13 | 11 | 3 | 11 | 12 | 3 | |
| 12. | Cheung et al | 2018 | Asians | case-control | GERD | | | | | | | | | | |
| | | | | | | 17 | <i>TRPV1</i> | rs224547 A>G | AA | AG | GG | AA | AG | GG | yes |
| | | | | | | 17 | <i>TRPV1</i> | rs4780521 C>A | CC | CA | AA | CC | CA | AA | yes |
| | | | | | | 17 | <i>TRPV1</i> | rs8065080 C>T | CC | CT | TT | CC | CT | TT | yes |
| | | | | | | 19 | <i>TGFB1</i> | rs4803455 C>A | CC | CA | AA | CC | CA | AA | yes |
| | | | | | | 19 | <i>TGFB1</i> | rs1800469 A>G | AA | AG | GG | AA | AG | GG | yes |
| | | | | | | 6 | <i>TNF</i> | Rs1800629 G>A | GG | AG | AA | GG | AG | AA | yes |
| | | | | | | 22 | <i>COMT</i> | rs4633 C>T | CC | CT | TT | CC | CT | TT | yes |
| | | | | | | 22 | <i>COMT</i> | rs4680 G>A | GG | AG | AA | GG | AG | AA | yes |
| | | | | | | 22 | <i>COMT</i> | rs4818 C>G | CC | CG | GG | CC | CG | GG | yes |
| | | | | | | 22 | <i>COMT</i> | rs165599 G>A | GG | AA | AA | GG | AG | AA | yes |
| | | | | | | | | | 41 | 67 | 25 | 16 | 48 | 15 | |
| | | | | | | 11 | <i>BDNF</i> | rs6265 T>C | TT | CT | CC | TT | CT | CC | yes |
| | | | | | | 11 | <i>BDNF</i> | rs2049046 T>A | TT | AT | AA | TT | AT | AA | yes |
| | | | | | | 11 | <i>BDNF</i> | rs10767664 T>A | TT | AT | AA | TT | AT | AA | yes |
| | | | | | | 1 | <i>IL6, IL6R</i> | rs2228145 A>C | AA | CA | CC | AA | CA | CC | yes |
| | | | | | | 1 | <i>IL6, IL6R</i> | rs4845617 G>A | GG | AG | AA | GG | AG | AA | yes |
| | | | | | | 1 | <i>IL6, IL6R</i> | rs4537545 C>T | CC | CT | TT | CC | CT | TT | yes |
| | | | | | | 4 | <i>IL8</i> | rs4073 T>A | TT | AT | AA | TT | AT | AA | yes |
| | | | | | | 4 | <i>IL8</i> | rs2227307 T>G | TT | GT | GG | TT | GT | GG | yes |
| | | | | | | 1 | <i>IL10</i> | rs1800871 A>G | AA | AG | GG | AA | AG | GG | yes |
| | | | | | | 1 | <i>IL10</i> | rs1554286 A>G | AA | AG | GG | AA | AG | GG | yes |
| | | | | | | 1 | <i>IL10</i> | rs11695685 C>T | CC | CT | TT | CC | CT | TT | yes |
| | | | | | | 1 | <i>IL10</i> | rs4770433 A>G | AA | AG | GG | AA | AG | GG | yes |
| | | | | | | | | | 45 | 61 | 27 | 34 | 31 | 15 | |
| 13. | Lee et al. | 2022 | Asians | case-control | GERD-FD | | | | | | | | | | |
| | | | | | | 10 | <i>ADRA2A</i> | 1291C>G | CC | CG | GG | CC | CG | GG | no |
| | | | | | | 17 | <i>SLC6A4 5-HTTLPR</i> | | 55 | 18 | 5 | 92 | 15 | 4 | yes |
| | | | | | | 17 | <i>SLC6A4</i> | 3609A>G | AA | AG | GG | AA | AG | GG | yes |
| | | | | | | | | | 41 | 12 | 1 | 187 | 22 | 0 | |
| | | | | | | 17 | <i>GNB3</i> | rs5443 C>T | CC | CT | TT | CC | CT | TT | yes |

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|--------------------|------|------------------|--------------|------|----|--------------|----------------------|-------|-------|-----|-------|------|-------|-----|
| | | | | | | | | | 21 | 24 | 9 | 50 | 98 | 62 | |
| | | | | | | 4 | CCAR | +779T>C | TT | TC | CC | TT | TC | CC | no |
| | | | | | | | | | 24 | 26 | 4 | 113 | 84 | 81 | |
| | | | | | | 17 | TRPV1 | 945G>C | GG | GC | CC | GG | GC | CC | yes |
| | | | | | | | | | 13 | 30 | 10 | 52 | 97 | 60 | |
| | | | | | | 6 | TNF α | 308G>A | GG | GA | AA | GG | GA | AA | yes |
| | | | | | | | | | 24 | 6 | 0 | 194 | 13 | 1 | |
| 14. | Patel et al. | 2018 | Mixed population | case-control | GERD | | | | | | | | | | |
| | | | | | | 5 | ADRB2 | rs1042713 G>A | GG | GA | AA | GG | GA | AA | yes |
| | | | | | | | | | 48 | 76 | 20 | 14 | 31 | 13 | |
| | | | | | | 5 | ADRB2 | rs1042714 G>A | GG | GA | AA | GG | GA | AA | yes |
| | | | | | | | | | 56 | 63 | 26 | 9 | 22 | 27 | |
| | | | | | | 5 | ADRB2 | rs1042717G>A | GG | GA | AA | GG | GA | AA | yes |
| | | | | | | | | | 4 | 49 | 95 | 0 | 18 | 39 | |
| | | | | | | 5 | ADRB2 | rs1042718C>A | CC | CA | AA | CC | CA | AA | yes |
| | | | | | | | | | 4 | 41 | 102 | | 18 | 39 | |
| | | | | | | 5 | ADRB2 | rs1042719G>A | GG | GA | AA | GG | GA | AA | yes |
| | | | | | | | | | 12 | 53 | 71 | 3 | GA27 | AA28 | |
| | | | | | | 5 | ADRB2 | rs1801704 C>A | CC | CA | AA | CC | CA | AA | yes |
| | | | | | | | | | 26 | 62 | 54 | | CA23 | AA26 | |
| | | | | | | 12 | GNB3 | rs2301338 G>A | GG | GA | AA | GG | GA | AA | yes |
| | | | | | | | | | 142 | 4 | 1 | 53 | 5 | 0 | |
| | | | | | | 12 | GNB3 | rs2301339 G>A | GG | GA | AA | GG | GA | AA | no |
| | | | | | | | | | 71 | 58 | 18 | 20 | 21 | AA16 | |
| | | | | | | 12 | GNB3 | rs5442 G>A | GG | GA | AA | GG | GA | AA | no |
| | | | | | | | | | 123 | 24 | 1 | GG53 | 4 | 1 | |
| | | | | | | 12 | GNB3 | rs5443 C>T | CC | TC | TT | CC | TC | TT | no |
| | | | | | | | | | 71 | 59 | 18 | 20 | 21 | 17 | |
| | | | | | | 12 | GNB3 | rs5445 C>T | CC | TC | TT | CC | TC | TT | no |
| | | | | | | | | | 135 | 10 | 2 | 53 | 3 | 1 | |
| | | | | | | | GNB3 | rs5446 C>T | CC | TC | TT | CC | TC | TT | no |
| | | | | | | 12 | | | 77 | 57 | 10 | 25 | 19 | 13 | |
| 15. | Kee P et al | 2022 | Mixed population | case-control | GERD | | | | | | | | | | |
| | | | | | | 10 | CYP2C7G | rs2860840 rs11188059 | Homoz | Heter | | Homoz | | Heter | no |
| | | | | | | | | | 6 | 10 | | 1 | | 6 | |
| | | | | | | 10 | CYP2C19*17 | | Homoz | Heter | | Homoz | | Heter | yes |
| | | | | | | | | | 2 | 20 | | 0 | | 3 | |
| 16. | Franciosi J et al. | 2018 | Europeans | case-control | GERD | | | | | | | | | | |
| | | | | | | 10 | CYP2C19*17 | rs12248560 C>T | Homo | Heter | | Homo | | Heter | NA |
| | | | | | | | | | 5 | 16 | | 0 | | 0 | |

GERD, gastroesophageal reflux disease; GWAS, genome-wide association study; SALT, Screening Across Lifespan Twin study; NFBC1966, Northern Finland Birth Cohort 1966; UKBB, UK BioBank; BEACON, Barrett's and Esophageal Adenocarcinoma Consortium; OR, odds ratio; HR, hazard ratio; CI, confidence interval; Z, meta-analysis z-score; HWE, Hardy-Weinberg Equilibrium; Homoz, homozygotes; Heteroz, heterozygotes; NA, not applicable

**Αποτελέσματα μετα-ανάλυσης GAS ασθενών/μαρτύρων βασιζόμενα σε συχνότητα αλληλομόρφων και γενοτύπων
(Forrest plot, Funnel plot)**

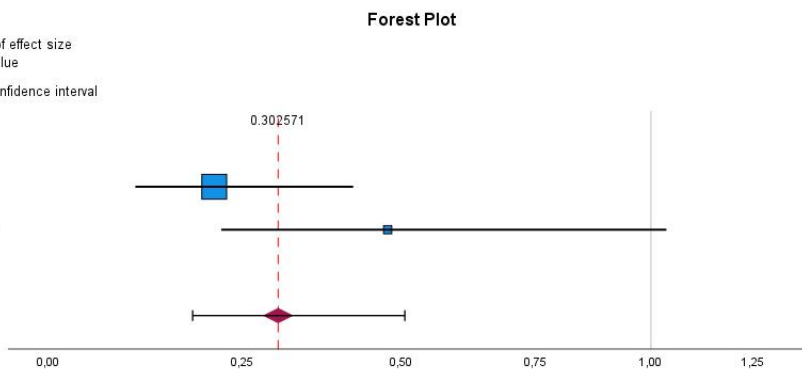
CYP2C19*17



Recessive model

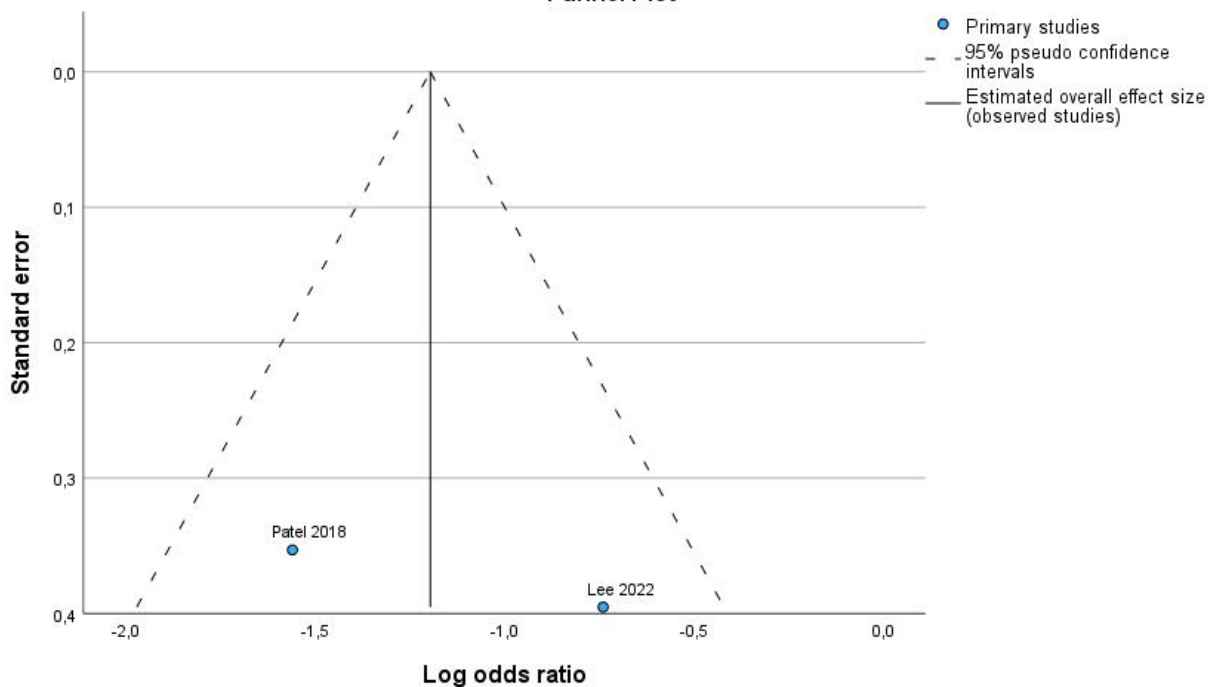
- Effect size of each study
- ◆ Estimated overall effect size
- No-effect value
- | Confidence interval of effect size
- - Overall effect size value
- ┆ Estimated overall confidence interval

| ID | OR | Lower | Upper | p-value | Weight | Weight (%) |
|------------|------|-------|-------|---------|--------|------------|
| Patel 2018 | 0.21 | 0.11 | 0.42 | 0.00 | 8.02 | 55.61 |
| Lee 2022 | 0.48 | 0.22 | 1.04 | 0.06 | 6.40 | 44.39 |
| Overall | 0.30 | 0.18 | 0.51 | 0.00 | | |



Model: Fixed-effects model
 Heterogeneity: I-squared = 2.39, I-squared = 0.58
 Homogeneity: Q = 2.39, df = 1, p-value = 0.12
 Test of overall effect size: z = -4.54, p-value = 0.00
 Axis is shown using log scale

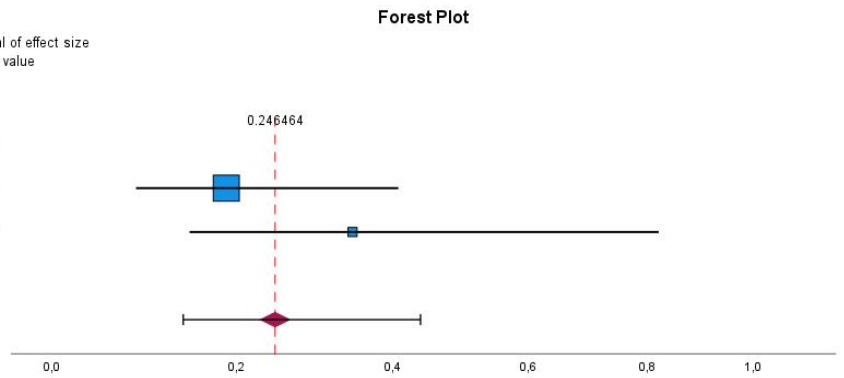
Funnel Plot



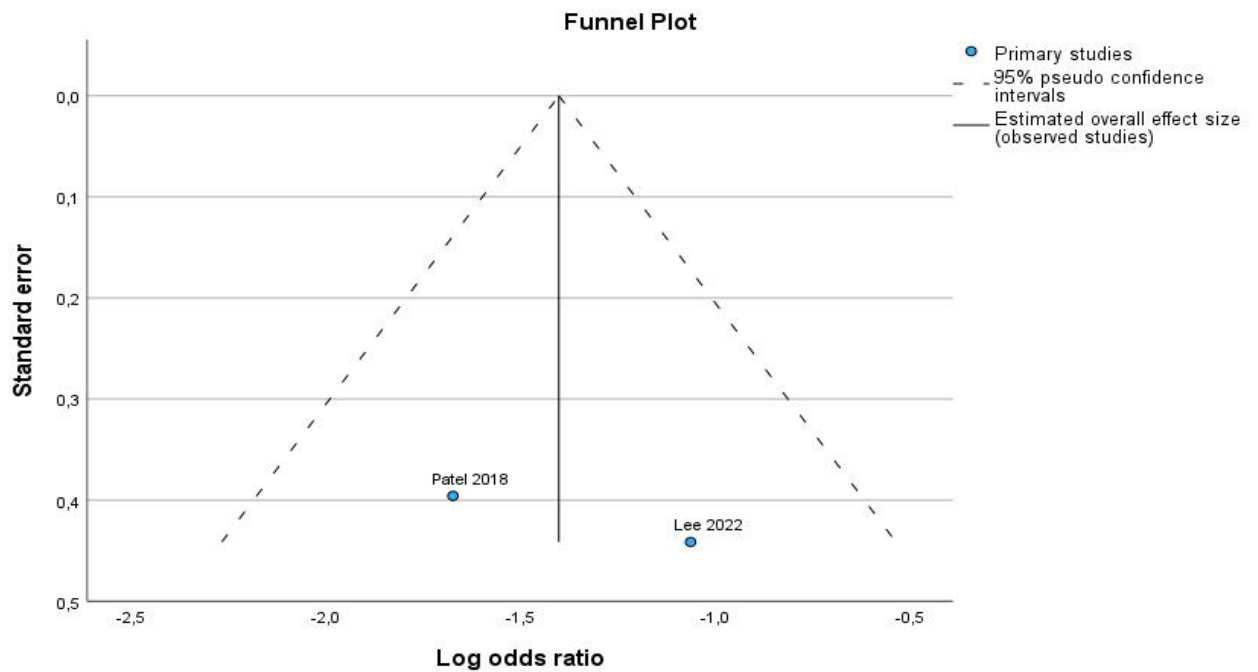
Additive model

- Effect size of each study
- ◆ Estimated overall effect size
- ┆ Estimated overall confidence interval
- ┆ Confidence interval of effect size
- Overall effect size value

| ID | OR | Lower | Upper | p-value | Weight | Weight (%) |
|------------|------|-------|-------|---------|--------|------------|
| Patel 2018 | 0.19 | 0.09 | 0.41 | 0.00 | 6.38 | 55.43 |
| Lee 2022 | 0.35 | 0.15 | 0.82 | 0.02 | 5.13 | 44.57 |
| Overall | 0.25 | 0.14 | 0.44 | 0.00 | | |



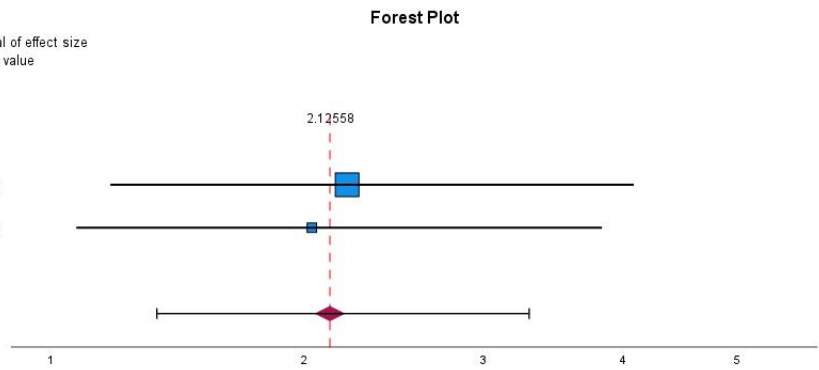
Model: Fixed-effects model
 Heterogeneity: I-squared = 1.06, I-squared = 0.06
 Homogeneity: Q = 1.06, df = 1, p-value = 0.30
 Test of overall effect size: z = -4.75, p-value = 0.00
 Axis is shown using log scale



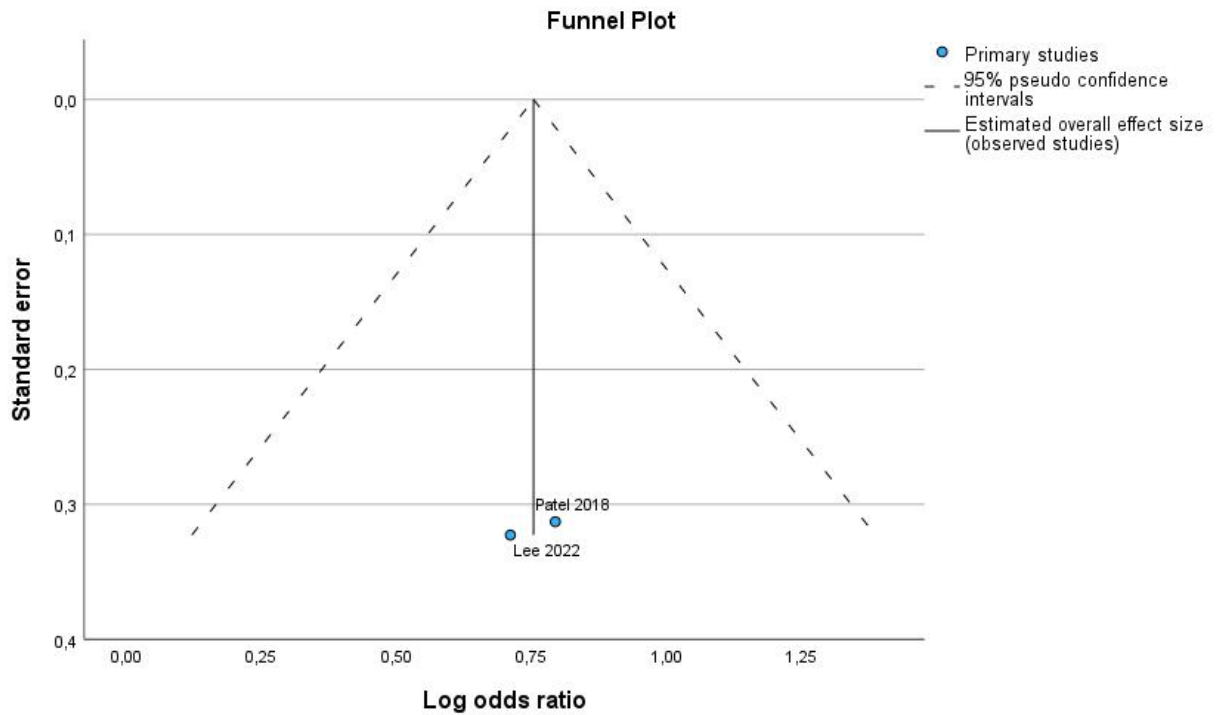
Dominant model

- Effect size of each study
- ◆ Estimated overall effect size
- I Estimated overall confidence interval
- | Confidence interval of effect size
- Overall effect size value

| ID | OR | Lower | Upper | p-value | Weight | Weight (%) |
|------------|------|-------|-------|---------|--------|------------|
| Patel 2018 | 2.21 | 1.20 | 4.09 | 0.01 | 10.21 | 51.55 |
| Lee 2022 | 2.04 | 1.08 | 3.83 | 0.03 | 9.60 | 48.45 |
| Overall | 2.13 | 1.37 | 3.30 | 0.00 | | |



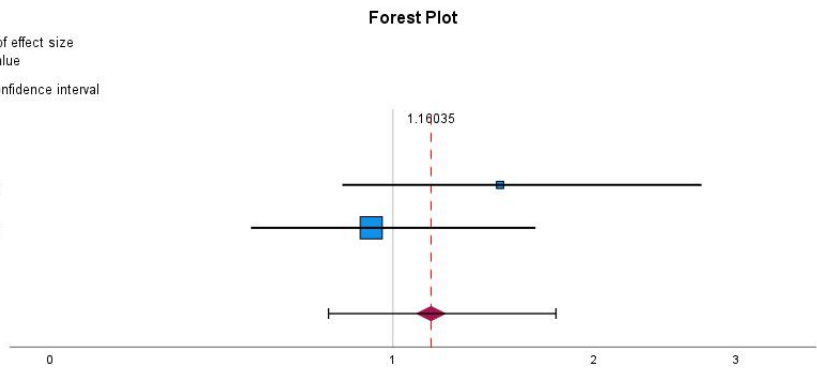
Model: Fixed-effects model
 Heterogeneity: I-squared = 0.03, I-squared = 0.00
 Homogeneity: Q = 0.03, df = 1, p-value = 0.85
 Test of overall effect size: z = 3.36, p-value = 0.00
 Axis is shown using log scale



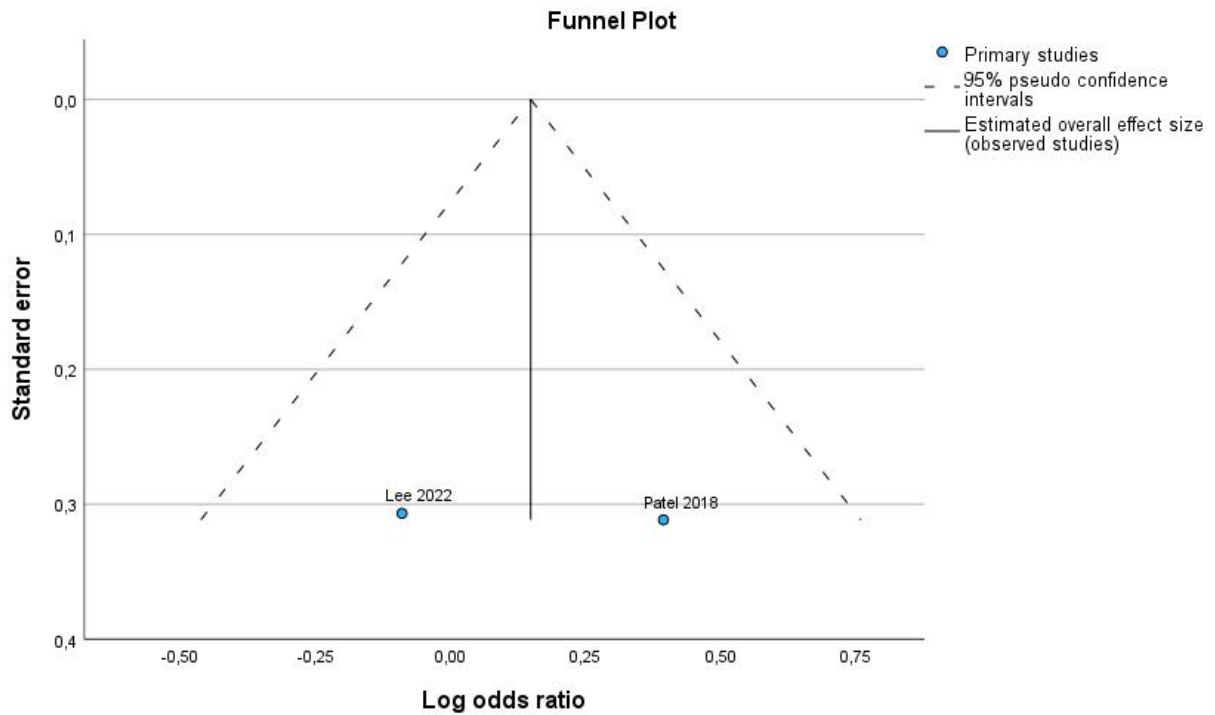
Co-dominant model

- Effect size of each study
- ◆ Estimated overall effect size
- No-effect value
- | Confidence interval of effect size
- - Overall effect size value
- ┆ Estimated overall confidence interval

| ID | OR | Lower | Upper | p-value | Weight | Weight (%) |
|------------|------|-------|-------|---------|--------|------------|
| Patel 2018 | 1.48 | 0.81 | 2.73 | 0.21 | 10.30 | 49.23 |
| Lee 2022 | 0.91 | 0.50 | 1.67 | 0.77 | 10.62 | 50.77 |
| Overall | 1.16 | 0.76 | 1.78 | 0.50 | | |



Model: Fixed-effects model
 Heterogeneity: I-squared = 1.23, I-squared = 0.18
 Homogeneity: Q = 1.23, df = 1, p-value = 0.27
 Test of overall effect size: z = 0.68, p-value = 0.50
 Axis is shown using log scale



ORGGASMA

| Αρχείο | Επεξεργασία | Προβολή | | |
|--------|-------------|----------|----------|----------|
| | Study | ORG | 95% LL | 95% UL |
| | 1 | 2.607404 | 1.568592 | 4.334176 |
| | 2 | 1.914692 | 1.145572 | 3.200187 |

META-ANALYSIS RESULTS

Heterogeneity metrics
Q= 0.7016536 P-value for Q= 0.4022291

I²(%)= 0.000000E+00

Fixed Effects model

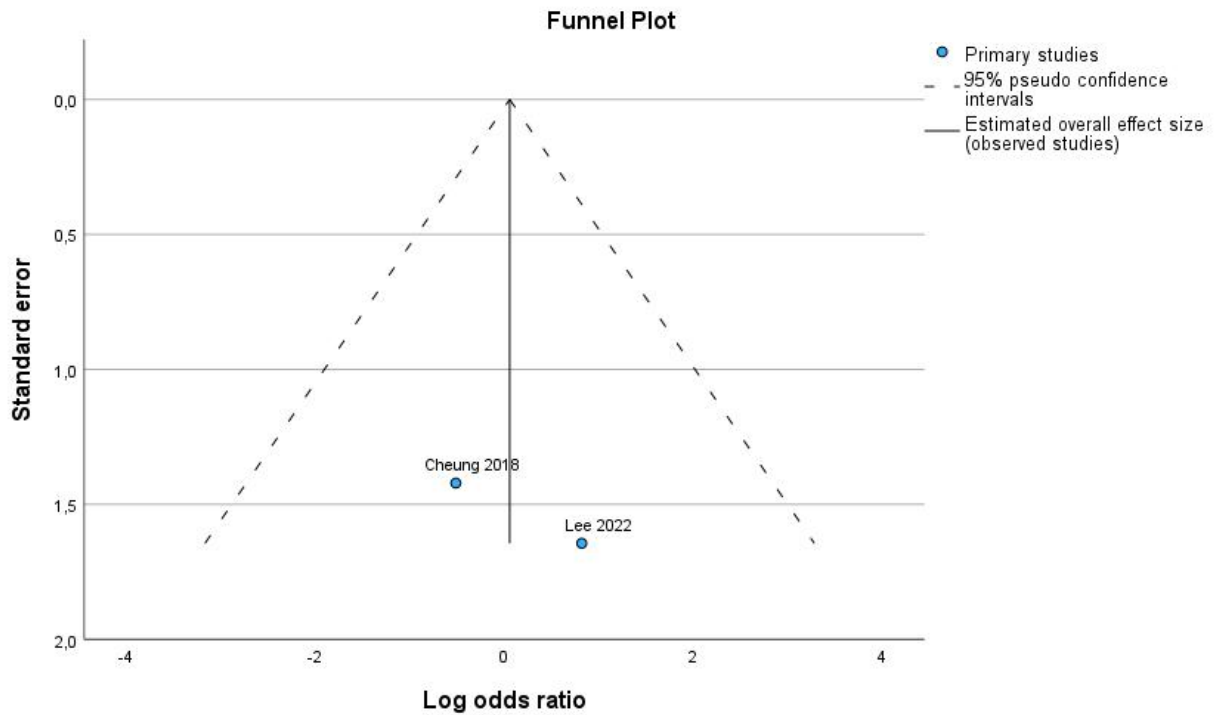
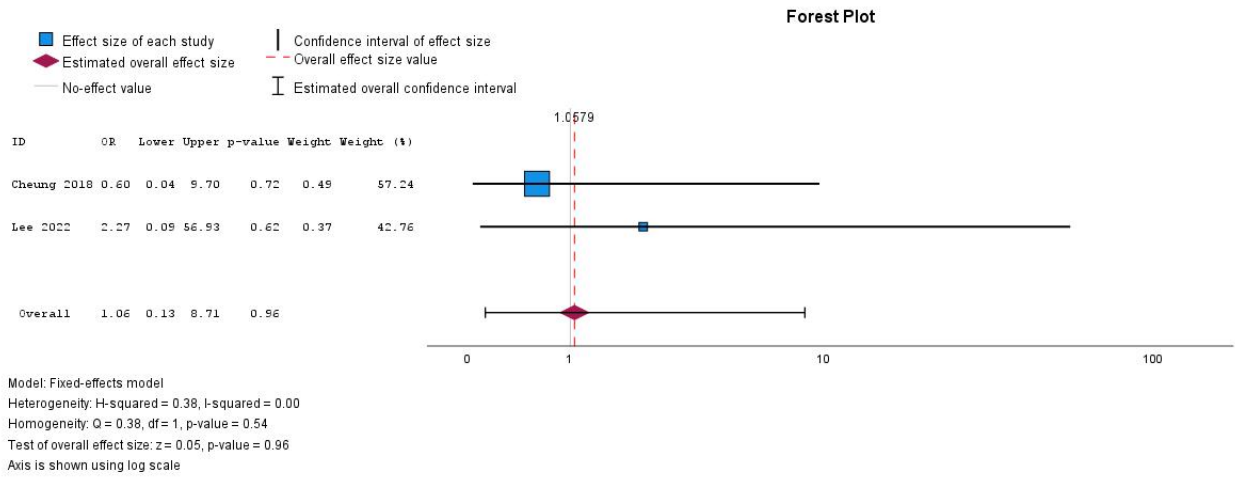
ORG= 2.238063
95% Lower Limit= 1.559484
95% Upper Limit= 3.211912

Random Effects model

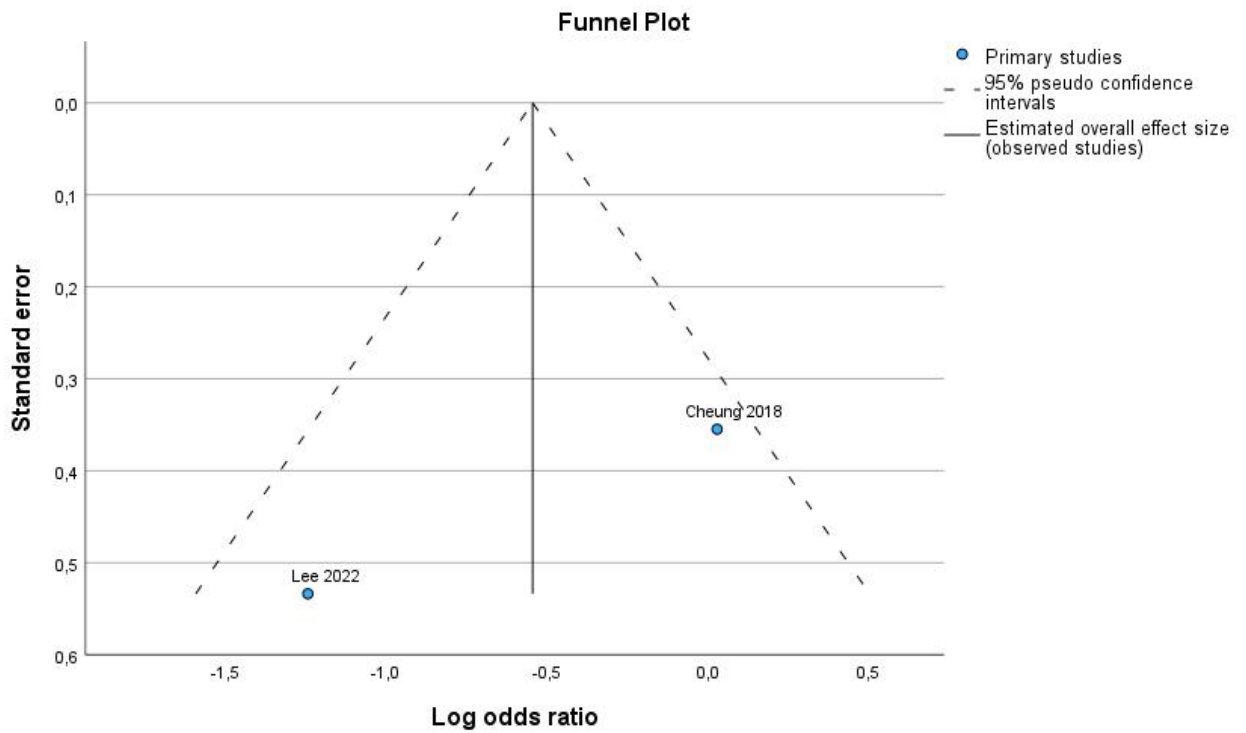
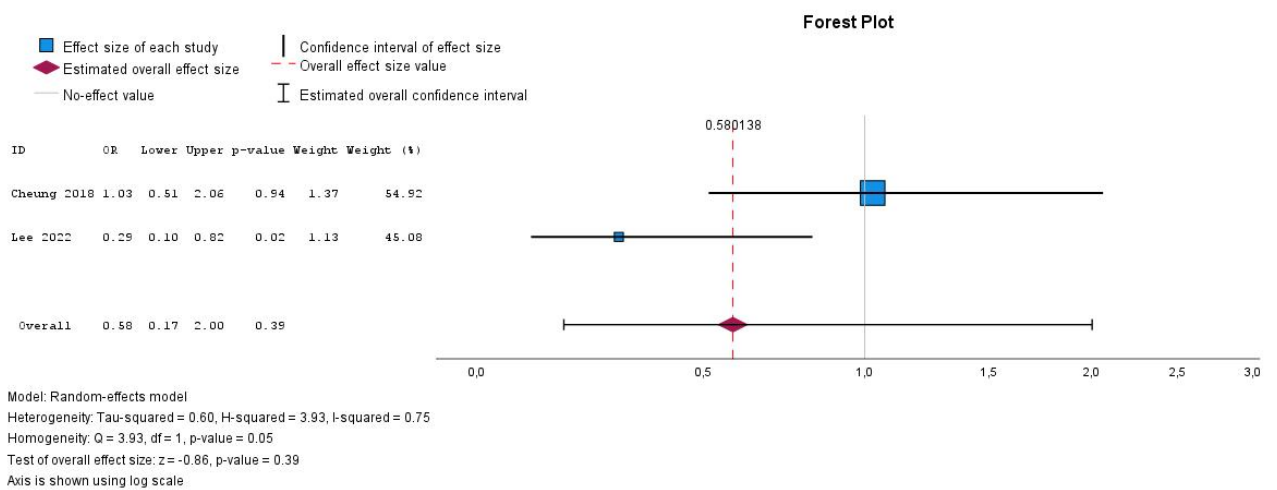
ORG= 2.238063
95% Lower Limit= 1.559484
95% Upper Limit= 3.211912

TNF

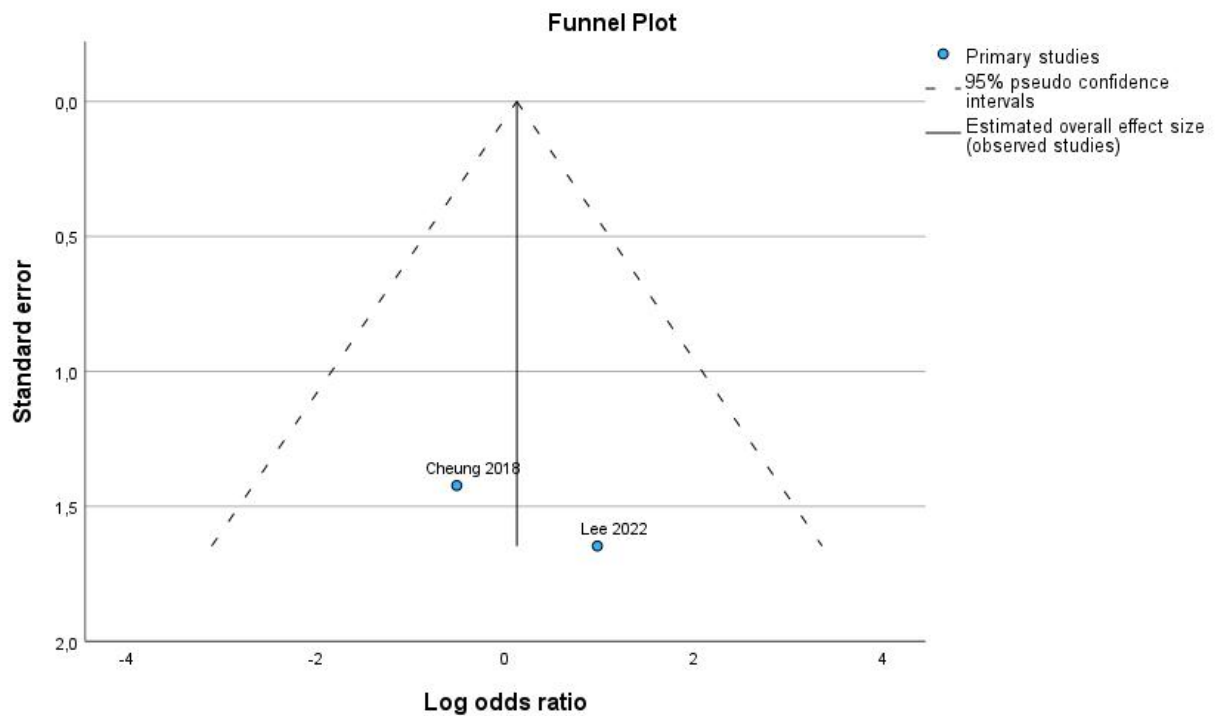
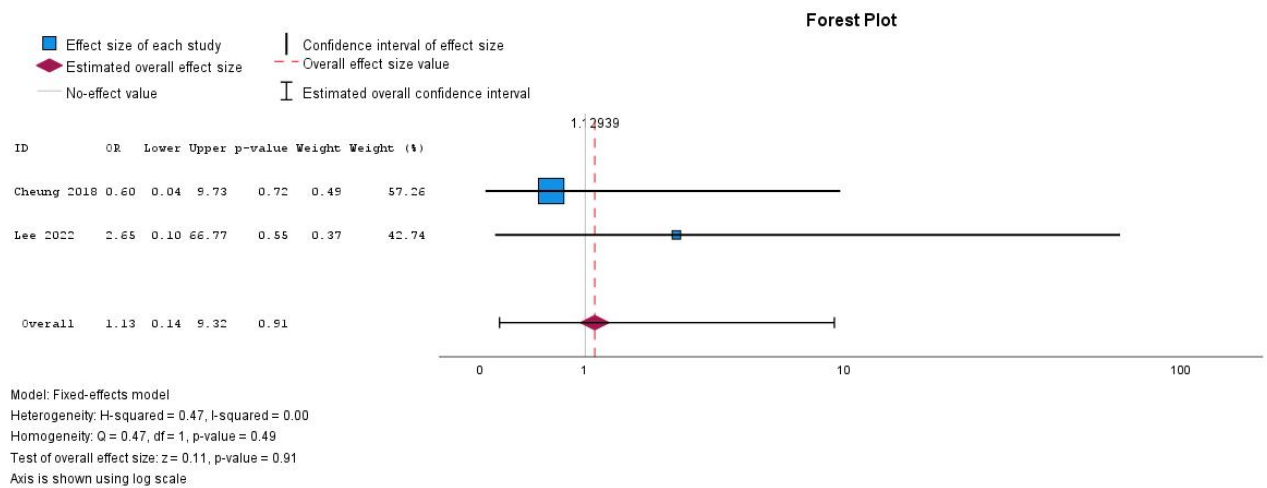
Recessive model



Dominant model



Additive model



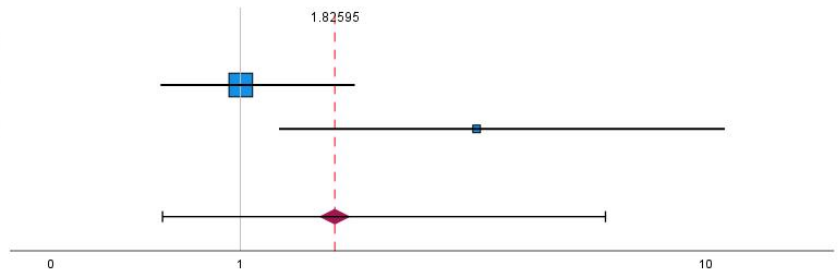
Co-dominant model

- Effect size of each study
- ◆ Estimated overall effect size
- No-effect value
- | Confidence interval of effect size
- Overall effect size value
- ┌ Estimated overall confidence interval

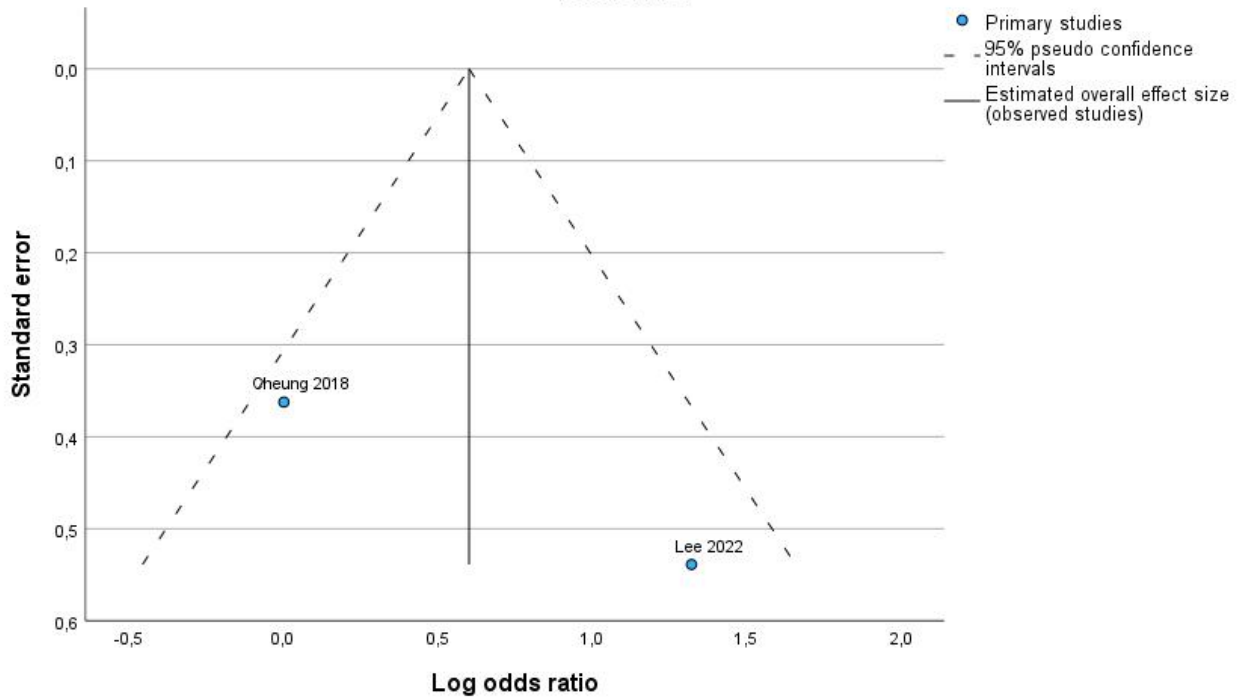
| ID | OR | Lower | Upper | p-value | Weight | Weight (%) |
|-------------|------|-------|-------|---------|--------|------------|
| Cheung 2018 | 1.00 | 0.49 | 2.04 | 0.99 | 1.27 | 54.57 |
| Lee 2022 | 3.75 | 1.30 | 10.78 | 0.01 | 1.05 | 45.43 |
| Overall | 1.83 | 0.50 | 6.61 | 0.36 | | |

Model: Random-effects model
 Heterogeneity: Tau-squared = 0.66, I-squared = 4.12, H-squared = 0.76
 Homogeneity: Q = 4.12, df = 1, p-value = 0.04
 Test of overall effect size: z = 0.92, p-value = 0.36
 Axis is shown using log scale

Forest Plot



Funnel Plot



ORGGASMA

outputORG

Αρχείο Επεξεργασία Προβολή

| Study | ORG | 95% LL | 95% UL |
|-------|-----------|---------------|-----------|
| 1 | 1.034544 | 0.5195665 | 2.059952 |
| 2 | 0.2698225 | 9.8395877E-02 | 0.7399108 |

META-ANALYSIS RESULTS

Heterogeneity metrics
Q= 4.650788 P-value for Q= 3.1039774E-02
I²(%)= 78.49827

Fixed Effects model

ORG= 0.6748095
95% Lower Limit= 0.3820812
95% Upper Limit= 1.191809

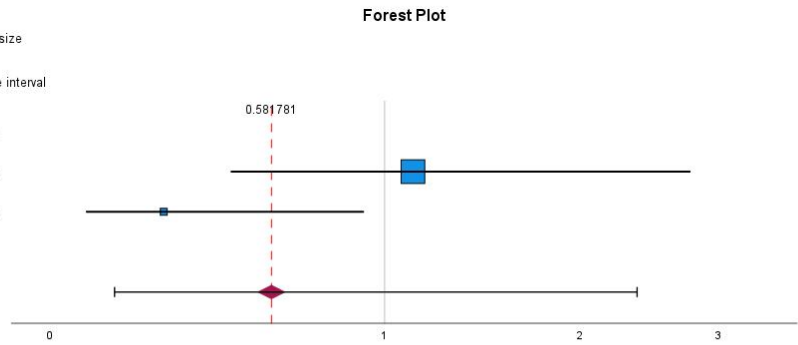
Random Effects model

ORG= 0.5568817
95% Lower Limit= 0.1498034
95% Upper Limit= 2.070162

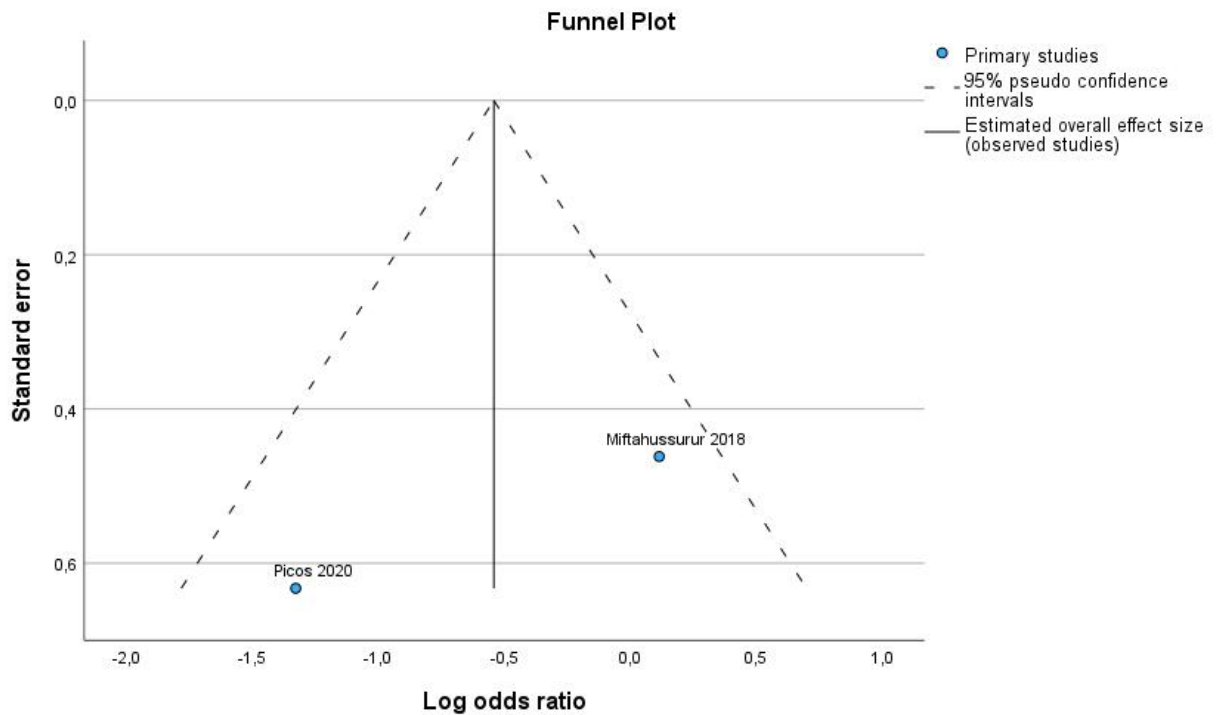
Recessive model

■ Effect size of each study
◆ Estimated overall effect size
— No-effect value
 Confidence interval of effect size
 Overall effect size value
 Estimated overall confidence interval

| ID | OR | Lower | Upper | p-value | Weight | Weight (%) |
|--------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|--------|------------|
| Miftahussurur 2018 | 1.12 | 0.45 | 2.77 | 0.80 | 1.06 | 54.50 |
| Picos 2020 | 0.27 | 0.08 | 0.92 | 0.04 | 0.88 | 45.50 |
| Overall | 0.58 | 0.14 | 2.38 | 0.45 | | |



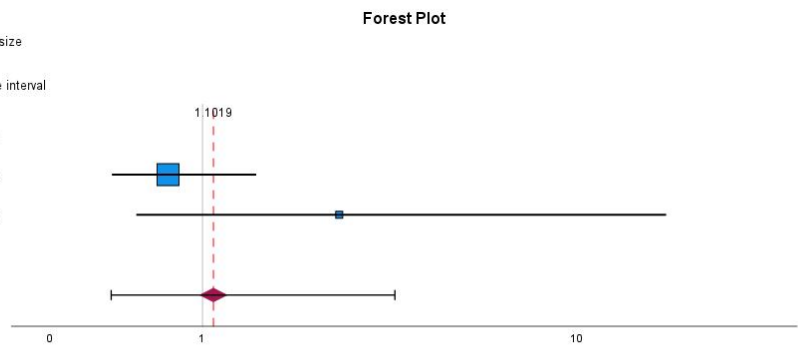
Model: Random-effects model
 Heterogeneity: Tau-squared = 0.73, I-squared = 3.39, H-squared = 0.70
 Homogeneity: Q = 3.39, df = 1, p-value = 0.07
 Test of overall effect size: z = -0.75, p-value = 0.45
 Axis is shown using log scale



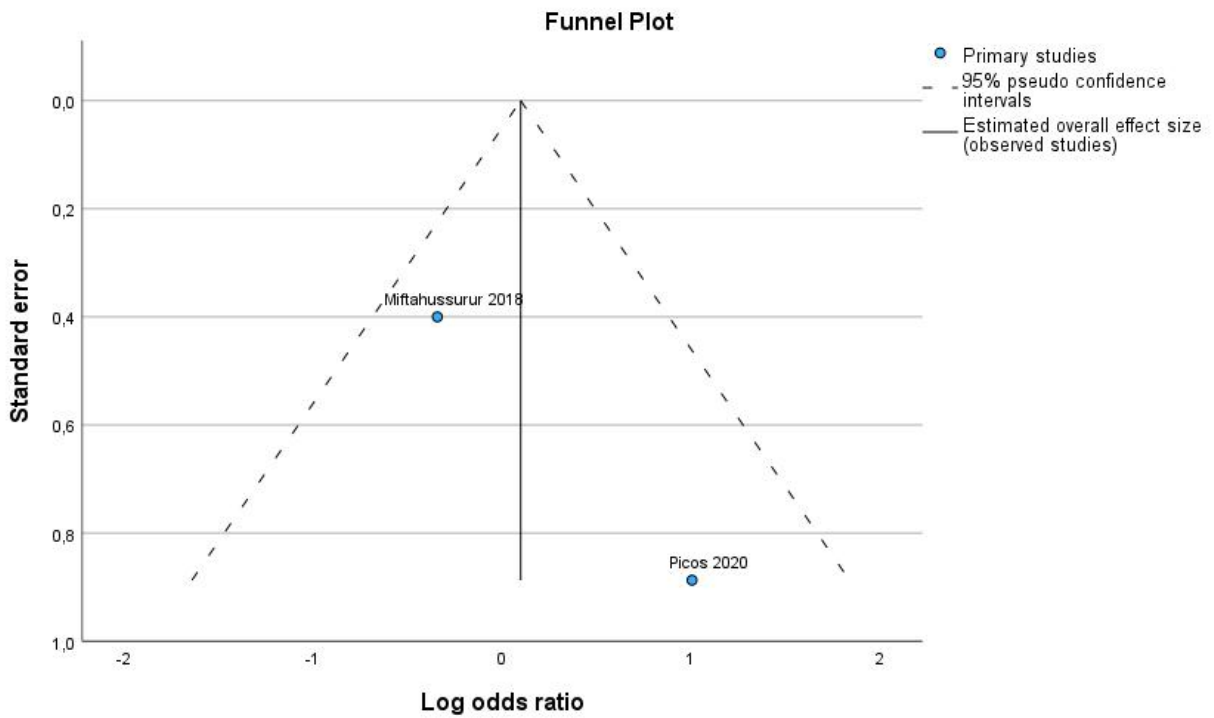
Dominant model

- Effect size of each study
- ◆ Estimated overall effect size
- No-effect value
- | Confidence interval of effect size
- - Overall effect size value
- ⌈ Estimated overall confidence interval

| ID | OR | Lower | Upper | p-value | Weight | Weight (%) |
|--------------------|------|-------|-------|---------|--------|------------|
| Miftahussurur 2018 | 0.71 | 0.32 | 1.55 | 0.39 | 1.68 | 67.28 |
| Picos 2020 | 2.73 | 0.48 | 16.52 | 0.26 | 0.82 | 32.72 |
| Overall | 1.10 | 0.32 | 3.80 | 0.88 | | |



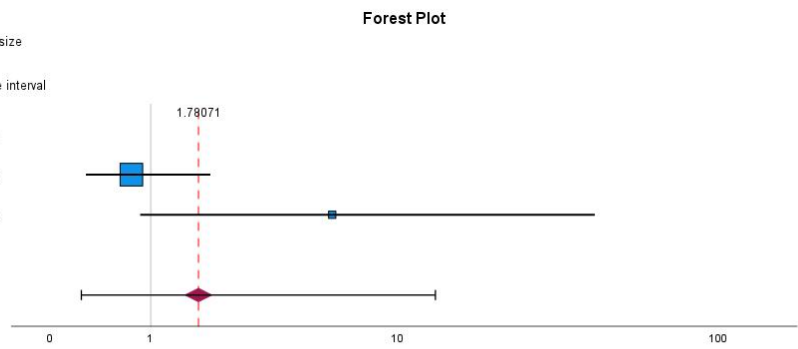
Model: Random-effects model
 Heterogeneity: Tau-squared = 0.43, I-squared = 1.92, H-squared = 0.48
 Homogeneity: Q = 1.92, df = 1, p-value = 0.17
 Test of overall effect size: z = 0.15, p-value = 0.88
 Axis is shown using log scale



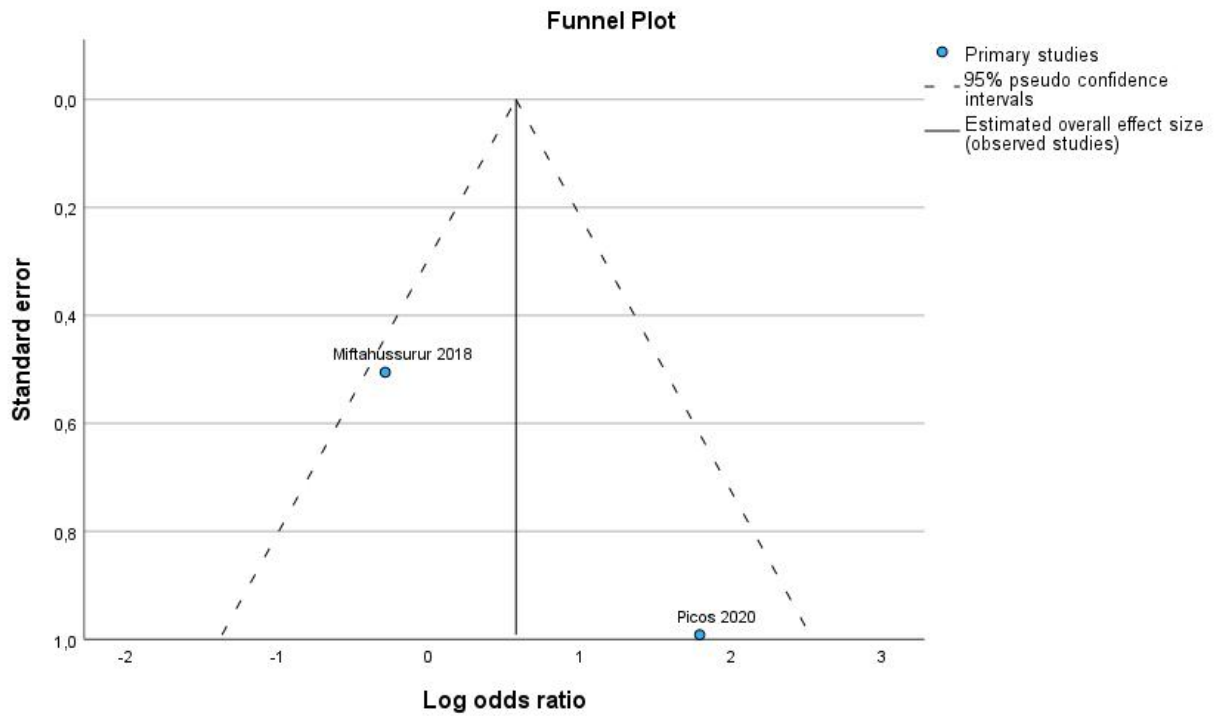
Additive model

- Effect size of each study
- ◆ Estimated overall effect size
- No-effect value
- | Confidence interval of effect size
- - Overall effect size value
- | Estimated overall confidence interval

| ID | OR | Lower | Upper | p-value | Weight | Weight (%) |
|--------------------|------|-------|-------|---------|--------|------------|
| Miftahussurur 2018 | 0.75 | 0.28 | 2.02 | 0.57 | 0.56 | 58.42 |
| Picos 2020 | 6.00 | 0.86 | 41.90 | 0.07 | 0.40 | 41.58 |
| Overall | 1.78 | 0.24 | 13.27 | 0.57 | | |



Model: Random-effects model
 Heterogeneity: Tau-squared = 1.54, I-squared = 3.49, H-squared = 0.71
 Homogeneity: Q = 3.49, df = 1, p-value = 0.06
 Test of overall effect size: z = 0.56, p-value = 0.57
 Axis is shown using log scale

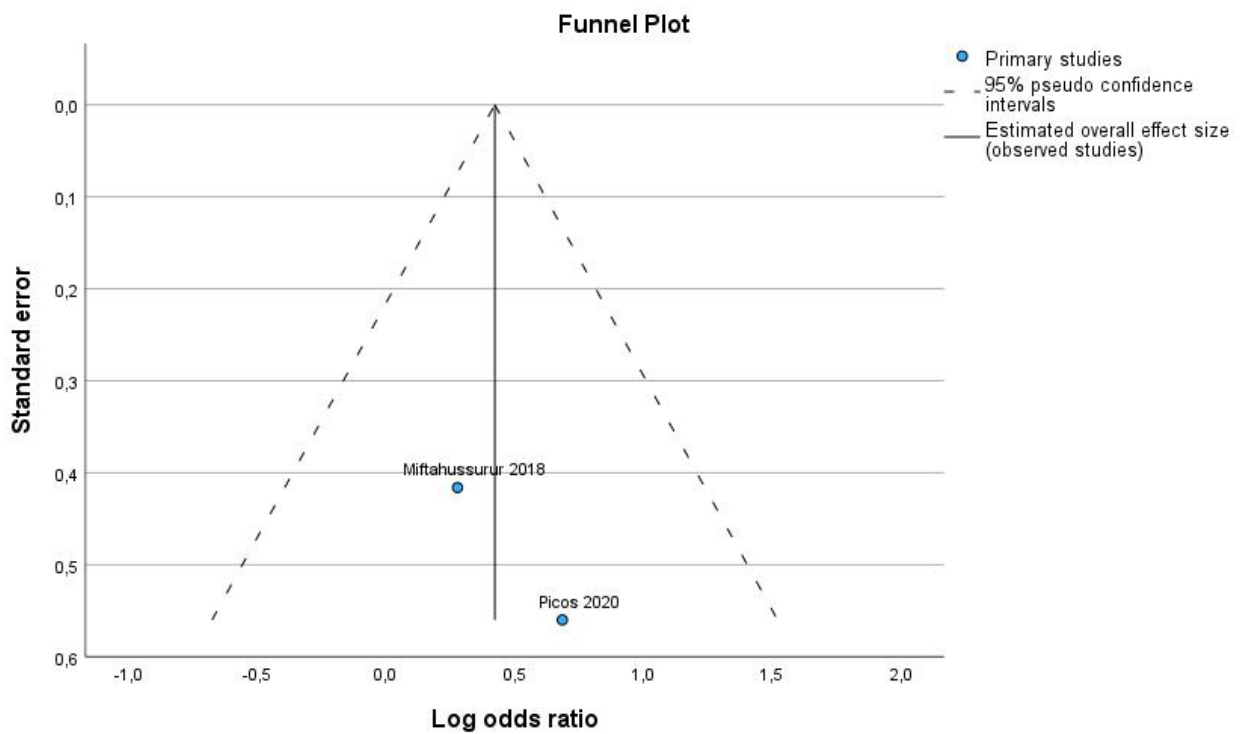
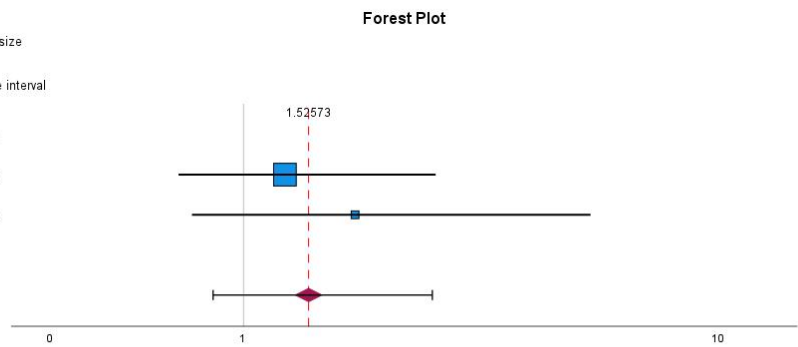


Co-dominant model

- Effect size of each study
- ◆ Estimated overall effect size
- No-effect value
- | Confidence interval of effect size
- - Overall effect size value
- ┌ Estimated overall confidence interval

| ID | OR | Lower | Upper | p-value | Weight | Weight (%) |
|--------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|--------|------------|
| Miftahussurur 2018 | 1.32 | 0.58 | 2.98 | 0.50 | 5.78 | 64.42 |
| Picos 2020 | 1.98 | 0.66 | 5.94 | 0.22 | 3.19 | 35.58 |
| Overall | 1.53 | 0.79 | 2.94 | 0.21 | | |

Model: Fixed-effects model
 Heterogeneity: I-squared = 0.34, I-squared = 0.00
 Homogeneity: Q = 0.34, df = 1, p-value = 0.56
 Test of overall effect size: z = 1.26, p-value = 0.21
 Axis is shown using log scale



ORGGASMA

| outputORG | | | | |
|-----------------------------|-------------|----------------|---------------|----------|
| Αρχείο | Επεξεργασία | Προβολή | | |
| | Study | ORG | 95% LL | 95% UL |
| | 1 | 0.7928571 | 0.4169069 | 1.507825 |
| | 2 | 3.115385 | 1.102177 | 8.805866 |
| ***META-ANALYSIS RESULTS*** | | | | |
| Heterogeneity metrics | | | | |
| Q= | 4.819158 | P-value for Q= | 2.8145790E-02 | |
| I ² (%)= | 79.24948 | | | |
| Fixed Effects model | | | | |
| ORG= | 1.157932 | | | |
| 95% Lower Limit= | 0.6703174 | | | |
| 95% Upper Limit= | 2.000257 | | | |
| Random Effects model | | | | |
| ORG= | 1.475107 | | | |
| 95% Lower Limit= | 0.3880591 | | | |
| 95% Upper Limit= | 5.607241 | | | |