



ARTIGO ORIGINAL

Association of the C47T polymorphism in superoxide dismutase gene 2 with noise-induced hearing loss: a meta-analysis[☆]



Jing Wang^{a,b,*}, Jun Li^{b,c}, Kang Peng^a, Zi-Ying Fu^a, Jia Tang^a, Ming-Jian Yang^a
e Qi-Cai Chen^{a,*}

^a Central China Normal University, School of Life Sciences and Hubei Key Lab of Genetic Regulation and Integrative Biology, Wuhan, China

^b Dali University, School of Basic Medicine, Dali, China

^c Dali University, School of Clinical Medicine, Dali, China

Recebido em 28 de outubro de 2015; aceito em 25 de janeiro de 2016

Disponível na Internet em 30 de dezembro de 2016

KEYWORDS

Superoxide dismutase gene 2;
Polymorphism;
Noise-induced hearing loss;
Meta-analysis

Abstract

Introduction: Currently, there is limited information about the relationship between manganese superoxide dismutase (sod2) c47t polymorphism and susceptibility to noise-induced hearing loss (NIHL).

Objective: The aim of this meta-analysis was to clarify the association between SOD2 C47T polymorphism and NIHL.

Methods: A search in PubMed and Web of Science was performed to collect data. All full-text, English-written studies containing sufficient and complete case-and-control data about the relationship between SOD2 C47T polymorphism and NIHL were included. Three eligible studies, comprising 1094 subjects, were identified. pooled odds ratios (ORs) and 95% confidence intervals (CI) were calculated to evaluate the strength of the association between SOD2 C47T polymorphism and NIHL.

Results: No significant association between C47T polymorphism and risk of NIHL was found with the following combinations: T vs. C (OR=0.83; 95% CI=0.63–1.09); TT vs. CC (OR=0.49;

DOI se refere ao artigo: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjorl.2016.01.008>

[☆] Como citar este artigo: Wang J, Li J, Peng K, Fu Z-Y, Tang J, Yang M-J, et al. Association of the C47T polymorphism in superoxide dismutase gene 2 with noise-induced hearing loss: a meta-analysis. Braz J Otorhinolaryngol. 2017;83:80–7.

* Autores para correspondência.

E-mails: wangjing1807@foxmail.com (J. Wang), chenqc@mail.ccnu.edu.cn (Q. Chen).

A revisão por pares é da responsabilidade da Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial.

PALAVRAS-CHAVE

Gene da superóxido
dismutase 2;
Polimorfismo;
Perda auditiva
induzida por ruído;
Metanálise

95% CI = 0.22–1.09); CT vs. CC (OR = 0.54; 95% CI = 0.25–1.17); TT vs. CC + CT (OR = 0.82; 95% CI = 0.50–1.32); CC vs. TT + TC (OR = 0.49; 95% CI = 0.23–1.04). However, in subgroup analysis, a significant association was found for TT vs. CC + CT (OR = 0.77; 95% CI = 0.42–1.41) in the Chinese population.

Conclusion: The present meta-analysis suggests that SOD2 C47T polymorphism is significantly associated with increased risk of NIHL in the Chinese population. Further large and well-designed studies are needed to confirm this association.

© 2016 Published by Elsevier Editora Ltda. on behalf of Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial. This is an open access article under the CC BY license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Associação do polimorfismo C47T no gene da superóxido dismutase 2 com perda auditiva induzida pelo ruído: metanálise

Resumo

Introdução: Atualmente, são limitadas as informações acerca da relação entre o polimorfismo C47T de superóxido dismutase 2 (SOD2) dependente de manganês e suscetibilidade à perda auditiva induzida pelo ruído (PAIR).

Objetivo: O objetivo desta metanálise foi esclarecer a associação entre o polimorfismo C47T de SOD2 e PAIR.

Método: Foram feitas buscas no PubMed e Web of Science para coleta de dados. Foram incluídos todos os estudos no idioma inglês, com dados suficientes e completos de casos e controles sobre a relação entre o polimorfismo C47T de SOD2 e PAIR. Foram identificados três estudos qualificados, que abrangeram 1.094 indivíduos. Foram calculadas as razões das chances (*odds ratio*, OR) acumuladas e intervalos de confiança (IC) de 95% para que fosse avaliada a potência da associação entre o polimorfismo C47T de SOD2 e PAIR.

Resultados: Não foi encontrada uma associação significativa entre o polimorfismo C47T de SOD2 e risco de PAIR com as seguintes combinações: T vs. C (OR = 0,83, IC 95% = 0,63-1,09); TT vs. CC (OR = 0,49, IC 95% = 0,22-1,09); CT vs. CC (OR = 0,54, IC 95% = 0,25-1,17); TT vs. CC + CT (OR = 0,82, IC 95% = 0,50-1,32); CC vs. TT + TC (OR = 0,49, IC 95% = 0,23-1,04). Contudo, na análise de subgrupo, foi encontrada uma associação significativa para TT vs. CC + CT (OR = 0,77, 95% CI = 0,42-1,41) na população chinesa.

Conclusão: A presente metanálise sugere que o polimorfismo C47T de SOD2 demonstra associação significativa com maior risco de PAIR na população chinesa. Há necessidade de novos estudos de grande porte bem concebidos, para confirmação dessa associação.

© 2016 Publicado por Elsevier Editora Ltda. em nome de Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Introdução

A perda auditiva induzida pelo ruído (PAIR), uma das doenças ocupacionais mais comuns, é uma forma de comprometimento sensorineural da audição causado pela interação entre fatores ambientais (p. ex., a prolongada exposição a altos níveis de ruído) e fatores genéticos.¹ De acordo com dados estatísticos, cerca de um terço de todos os casos de perda auditiva podem ser atribuídos à exposição ao ruído² e 10% da população mundial se encontram em risco de sofrer PAIR.³

Atualmente, pouco se sabe sobre polimorfismos de genes que podem estar envolvidos na suscetibilidade à PAIR. Ohlemiller et al. demonstraram que o ruído pode lesionar o epitélio sensitivo coclear pela indução da liberação local de radicais livres.⁴ Em consequência, foram examinados os genes envolvidos na regulação da liberação de radicais

livres,⁵ foi identificada a superóxido dismutase 2 (SOD2) dependente de manganês.⁶

SOD2 é um homotetrâmero localizado no interior das mitocôndrias, é uma enzima envolvida na conversão de radicais superóxido para peróxido de hidrogênio.⁷ Entre os polimorfismos identificados no gene de SOD2, C47T é o mais amplamente estudado. C47T está localizado na posição 16 na sequência de *targeting* mitocondrial e resulta na substituição de uma alanina pela valina (V16A).^{8,9} C47T foi estudada em associação com diversas doenças (cardiopatia,¹⁰ diabetes,¹¹ doença hepática gordurosa não alcoólica – DHGNA) acompanhadas por PAIR.^{12,13} Fortunato et al. já tinham demonstrado que os polimorfismos de SOD2 poderiam ser fatores predisponentes para PAIR, por exercerem papéis antioxidantes nos tecidos locais,⁶ enquanto Wang et al. apenas demonstraram uma fraca associação entre polimorfismos de SOD2 e PAIR.¹⁴ Individualmente, os

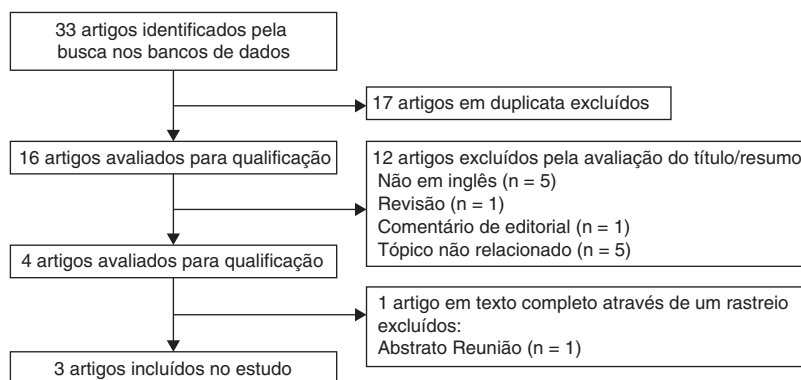


Figura 1 Fluxograma da inclusão no estudo.

atuais estudos proporcionam poucas informações e não chegam a conclusões convincentes. Portanto, no presente estudo, fizemos uma metanálise com uma amostra relativamente grande, para que fosse possível gerar uma conclusão mais confiável com vistas à correlação entre o polimorfismo C47T de SOD2 e PAIR.

Método

Pesquisa na literatura, seleção e coleta de dados

Artigos que investigaram SOD2 e PAIR publicados nas bases de dados em PubMed e Web of Science antes de dezembro de 2014 foram incluídos nesta metanálise. Foram empregados os termos de busca a seguir: *superoxide dismutase*, *SOD2*, *polymorphism*, *polymorphisms*, *variation*, *variations*, *genotype*, *noise induced hearing loss*, *noise-induced hearing loss* e *NIHL* (superóxido dismutase, SOD2, polimorfismo, polimorfismos, variação, variações, genótipo, perda auditiva induzida pelo ruído, perda auditiva induzida por ruído e PAIR). Foram incluídos os estudos que atendessem aos seguintes critérios: 1) texto completo, estudos redigidos em inglês; 2) dados completos para casos e controles sobre a relação entre polimorfismo de SOD2 e PAIR; 3) dados suficientes para inferência dos resultados; e 4) genótipos do grupo de controle no Equilíbrio de Hardy-Weinberg (EHW). O EHW foi testado pelo teste do χ^2 ; quando o teste do χ^2 informou um valor de $p > 0,05$, os genótipos do grupo de controle eram consistentes com EHW.

Neste estudo, dois investigadores, de forma independente, coletaram dados de cada artigo qualificado. Os dados consistiam em primeiro autor, ano da publicação, país de origem, etnia, número de casos e número de controles. Em

seguida a uma checagem entre os dois investigadores, ficou determinado um conjunto final de dados.

Avaliação da qualidade

A qualidade do estudo foi avaliada pela Escala de Avaliação de Qualidade Newcastle-Ottawa para estudos de caso-controle.¹⁵ Com esse instrumento, foi determinada a qualidade dos estudos selecionados com base na seleção dos grupos de estudo (0–4 pontos), comparabilidade dos grupos de estudo (0–2 pontos) e constatação do desfecho de interesse (0–3 pontos).

Análise dos dados

A associação entre o polimorfismo C47T no gene de SOD2 e suscetibilidade à PAIR foi estimada com base em todos os modelos genéticos. Foram avaliados cinco modelos de comparação para o polimorfismo C47T: um modelo de alelo (T vs. C), um codominante (TT vs. CC e CT vs. CC), um dominante (TT + CT vs. CC) e um recessivo (TT vs. CT + CC).

Para a metanálise, foram calculadas razões das chances (*odds ratios* [ORs]) acumuladas e intervalos de confiança (ICs) de 95%, com o uso do modelo de efeitos fixos ou do modelo de efeitos aleatórios. A escolha do modelo tomou por base os resultados de um teste de heterogeneidade, que empregou a estatística do teste I^2 , já descrito anteriormente.¹⁶ Se $I^2 > 50\%$, empregamos um modelo de efeitos aleatórios, de acordo com o método de DerSimonian e Laird; em caso contrário, empregamos um modelo de efeitos fixos, de acordo com o método de Mantel-Haenszel.

Tabela 1 Características dos estudos incluídos

Autor	Ano	País	Etnia	Tamanho da amostra (caso/controlado)	Caso (CC/CT/TT)	Controle (CC/CT/TT)	P_{EHW}
Fortunato et al.	2004	Itália	Caucasiana	61/29	14/33/14	4/19/6	0,08
Liu et al.	2010	China	Chinesa	201/202	8/55/138	3/38/161	0,66
Li et al.	2014	China	Chinesa	145/456	3/36/106	6/120/330	0,18

P_{EHW} , valor de p para o teste do Equilíbrio de Hardy-Weinberg (EHW) em cada grupo de controle.

Tabela 2 Avaliação da qualidade dos estudos incluídos

Autor	Seleção				Comparabilidade			Exposição		Sumário
	A definição de caso é adequada?	Representatividade dos casos	Seleção dos controles	Definição de controles	Etnia	Idade	Constatação de exposição	Mesmo método de constatação para casos e controles	Percentual de não resposta	
Fortunato et al.	*	*	*	*	*		*	*	*	4.1.3
Liu et al.	*	*	*	*	*	*	*	*	*	4.2.3
Li et al.	*	*		*	*	*	*	*	*	3.2.3

Tabela 3 Análise de subgrupos baseada na etnia para todos os modelos genéticos

Etnia	Nº de estudos	Tamanho da amostra (caso/ controle)	T vs. C		TT vs. CC		CT vs. CC		TT vs. CC + CT		TT + CT vs. CC	
			OR (IC 95%)	<i>p</i>	OR (IC 95%)	<i>p</i>	OR (IC 95%)	<i>p</i>	OR (IC 95%)	<i>p</i>	OR (IC 95%)	<i>p</i>
Chinesa	2	346/658	0,82 (0,61-1,10)	0,12	0,43 (0,17-1,11)	0,48	0,57 (0,21-1,54)	0,92	0,77 (0,42-1,41) ^a	0,04 ^b	0,46 (0,18-1,19)	0,58
Caucasiana	1	61/29	0,92 (0,46-1,85)	-	0,67 (0,15-2,89)	-	0,50 (0,14-1,73)	-	1,14 (0,39-3,36)	-	0,54 (0,16-1,81)	-
Geral	3	407/687	0,83 (0,63-1,09)	0,28	0,49 (0,22-1,09)	0,71	0,54 (0,25-1,17)	0,98	0,82 (0,50-1,32) ^a	0,12	0,49 (0,23-1,04)	0,85

OR: *odds ratio*; IC: intervalo de confiança; valor de *p* para o teste de heterogeneidade; Se $p > 0,1$, ORs foram calculadas com o emprego do modelo de efeitos fixos; caso contrário, foi empregado o modelo de efeitos aleatórios.

^a ORs foram calculadas com o emprego do modelo de efeitos aleatórios.

^b Foi observada uma associação significativa.

O viés de publicação foi testado com o uso do gráfico em funil de Begg e com o teste de Egger.¹⁷ Se o gráfico em funil fosse assimétrico e se o teste de Egger resultasse em um valor de $p < 0,05$, estaríamos diante de um viés de publicação.

Todas as análises foram feitas com o programa Stata, versão 12.0 (Stata Corporation, College Station, TX, EUA).

Resultados

Resultados da pesquisa e características do estudo

Na conclusão da busca, que ocorreu em 31 de dezembro de 2014, tinham sido recuperados 33 artigos. Em sua maioria, os artigos foram excluídos devido ao fato de que o estudo tratava de um tópico não correlato, ou os artigos não tinham sido redigidos em inglês, ou ainda o artigo era uma duplicata ou revisão, ou artigo de comentário. Como resultado, restaram quatro artigos, mas, após a eliminação de um artigo no qual o resumo tinha sido omitido, finalmente restaram três artigos. Assim, no fim, três artigos foram incluídos^{5,14,18} nesta metanálise, compreenderam 1.094 indivíduos, 407 dos quais eram casos de PAIR. O processo de revisão está ilustrado na [figura 1](#) e acompanha recomendações descritivas previamente publicadas.¹⁹ Dos três estudos, dois foram feitos na República Popular da China e um era proveniente da Itália. Todas as frequências de genótipos nas populações de controle estavam em concordância com EHW ([tabela 1](#)).

Avaliação da qualidade dos estudos incluídos

A escala de Newcastle-Ottawa (ENO) para avaliação da qualidade dos estudos de caso-controle está descrita na [tabela 2](#). Todos os estudos foram identificados como relativamente de alta qualidade, porque o escore total foi superior a 7.

Resultados gerais e de subgrupos da metanálise

Fizemos a metanálise geral e a metanálise de subgrupo com base na etnia. Os resultados detalhados de nossa metanálise estão listados na [tabela 3](#). Com respeito à metanálise geral, não observamos associação significativa em todos os modelos genéticos (modelo de alelo: T vs. C, OR=0,83, IC 95%=0,63-1,09; modelo dominante: CC vs. TT+TC, OR=0,49, IC 95%=0,23-1,04; modelo codominante: TT vs. CC, OR=0,49, IC 95%=0,22-1,09; CT vs. CC, OR=0,54, IC 95%=0,25-1,17; modelo recessivo: TT vs. CC+CT, OR=0,82, IC 95%=0,50-1,32) ([fig. 2](#)). Quando a análise de subgrupo foi categorizada em etnias chinesa e caucasiana, uma associação significativa foi observada somente entre o polimorfismo C47T do gene de SOD2 e risco de PAIR no modelo recessivo (TT vs. CC+CT, OR=0,77, IC 95%=0,42-1,41) em indivíduos chineses ([tabela 2](#)).

Viés de publicação

Os resultados do gráfico em funil de Begg ([fig. 3](#) e [tabela 4](#)) e do teste de Egger ([tabela 4](#)) não revelaram viés de

publicação para o modelo de alelo (T vs. C, $p=1,00$), modelo dominante (CC vs. TT+TC, $p=0,952$), modelo codominante (TT vs. CC, $p=0,306$; CT vs. CC, $p=0,215$) ou modelo recessivo (TT vs. CC+CT, $p=0,832$).

Discussão

As espécies de oxigênio reativo (EORs) desempenham um papel essencial nos mecanismos subjacentes da indução da lesão coclear em diversas condições patológicas. O superóxido, que pode formar peroxinitrito, uma substância altamente tóxica, é rapidamente gerado na orelha interna, logo após uma superestimulação acústica.²⁰ SOD é uma enzima envolvida na regulação dos níveis de superóxido, mediante a conversão de superóxido em peróxido de hidrogênio. Foi descrita a localização de SOD2 na cóclea e foi demonstrado que a ausência de SOD acarreta aumento na perda auditiva relacionada a trauma acústico.^{14,18,21,22} Além disso, a disfunção auditiva decorrente da exposição a ruído fica atenuada pela aplicação de SOD2. Por outro lado, camundongos transgênicos com superexpressão de SOD2 ficaram protegidos contra a perda auditiva induzida por aminoglicosídeo, que também é mediada por EORs.²³ Até o momento, vários estudos exploraram a relação entre o polimorfismo C47T do gene de SOD2 e suscetibilidade à PAIR. Exemplificando, Fortunato et al. já demonstraram previamente que os polimorfismos de SOD2 podem ser fatores predisponentes à ocorrência de PAIR, por exercerem papéis antioxidantes teciduais variáveis,⁶ enquanto Wang et al. apenas demonstraram uma fraca associação entre polimorfismos de SOD2 e PAIR.¹⁴ Contudo, ainda há controvérsia com relação aos efeitos protetores de SOD2.

No presente estudo, analisamos os dados de três estudos, com 407 casos de PAIR e 687 controles. Não observamos associação significativa entre o polimorfismo C47T e PAIR em todos os modelos avaliados. Mas, ao analisarmos um subgrupo com base na etnia, observamos associação significativa entre o polimorfismo C47T SOD2 e PAIR em um modelo recessivo (TT vs. CC+CT, OR=0,77, IC 95%=0,42-1,41) na população chinesa. Não existe associação significativa em qualquer outro modelo genético na população chinesa. Até onde sabemos, esta é a primeira metanálise a investigar a associação entre o polimorfismo C47T do gene de SOD2 e suscetibilidade à PAIR.

Além disso, em nossa análise dos estudos, empregamos modelos de efeitos fixos ou de efeitos aleatórios com base em um teste de heterogeneidade. Dois estudos exibem heterogeneidade substancial para a análise global. No entanto, de acordo com a análise de subgrupo para etnia, não foi observada heterogeneidade significativa. Portanto, faz-se necessária uma exploração mais aprofundada dos fatores de risco para essa condição.

Nosso estudo apresenta algumas limitações. Por exemplo, o tamanho da amostra empregado em nossa metanálise foi insuficiente, especialmente para a análise de subgrupo referente à etnia. Também faltou um ajuste dos dados de caso-controle compatível com informações individuais detalhadas, como idade, gênero e estilo de vida. A terceira limitação do estudo é que, até o momento, ainda não ficou esclarecida a exata base molecular da associação entre o

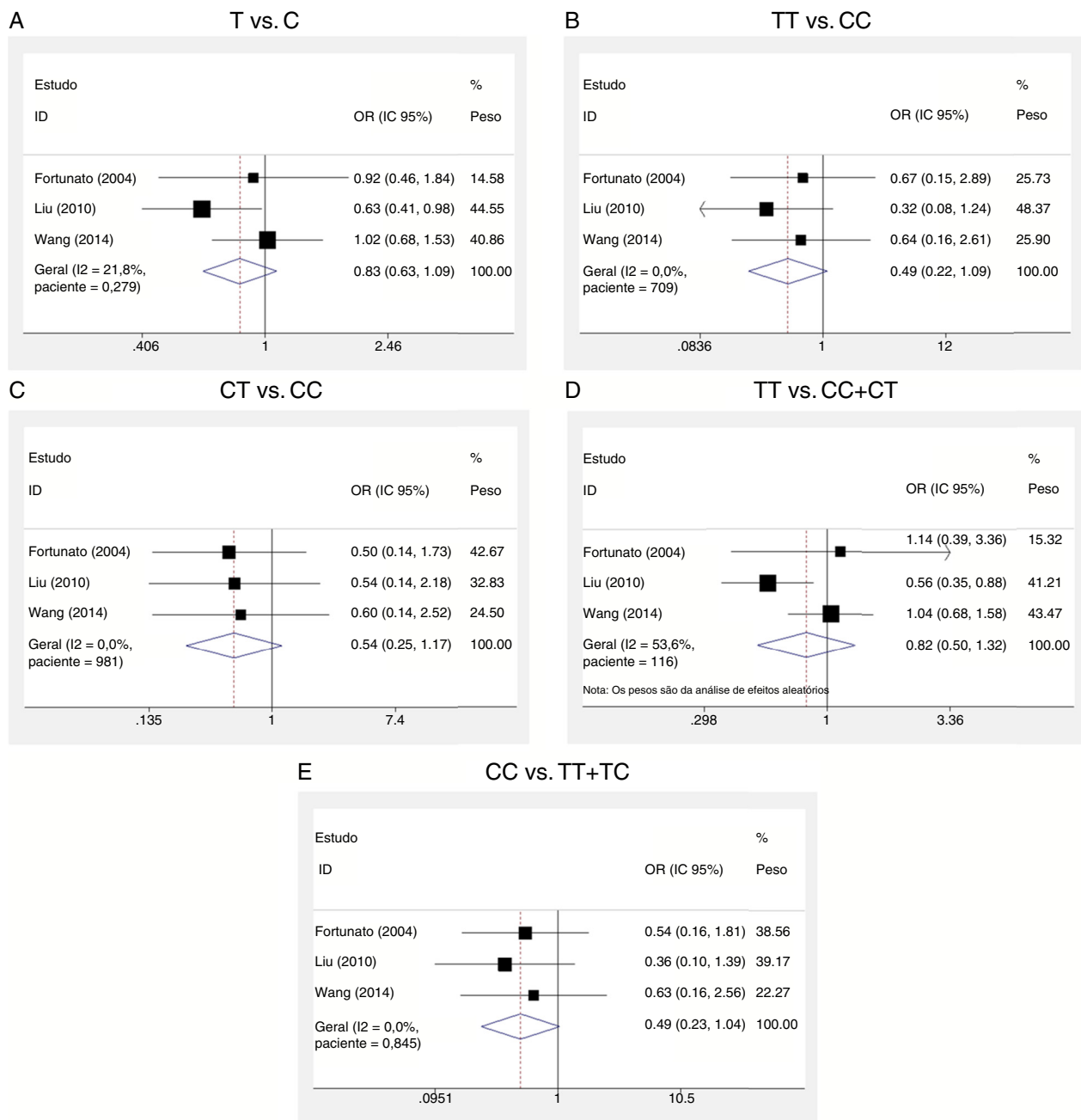


Figura 2 Gráficos em floresta com relação à associação entre o polimorfismo C47T de superóxido dismutase 2 (SOD2) e perda auditiva induzida pelo ruído (PAIR) para todos os modelos genéticos, com uso do modelo de efeitos fixos ou de efeitos aleatórios. Modelo de alelo, T vs. C (A); modelo codominante, TT vs. CC (B); CT vs. CC (C); modelo recessivo, TT vs. CC+CT (D); modelo dominante, CC vs. TT+TC (E). IC: intervalo de confiança; OR: odds ratio.

Tabela 4 Viés de publicação com o uso dos testes de Begg e de Egger para todos os modelos genéticos

	T vs. C	TT vs. CC	CT vs. CC	TT vs. CC + CT	TT + CT vs. CC
Teste de Begg	1,00	0,296	0,296	1,000	1,000
Teste de Egger	1,00	0,306	0,215	0.832	0,952

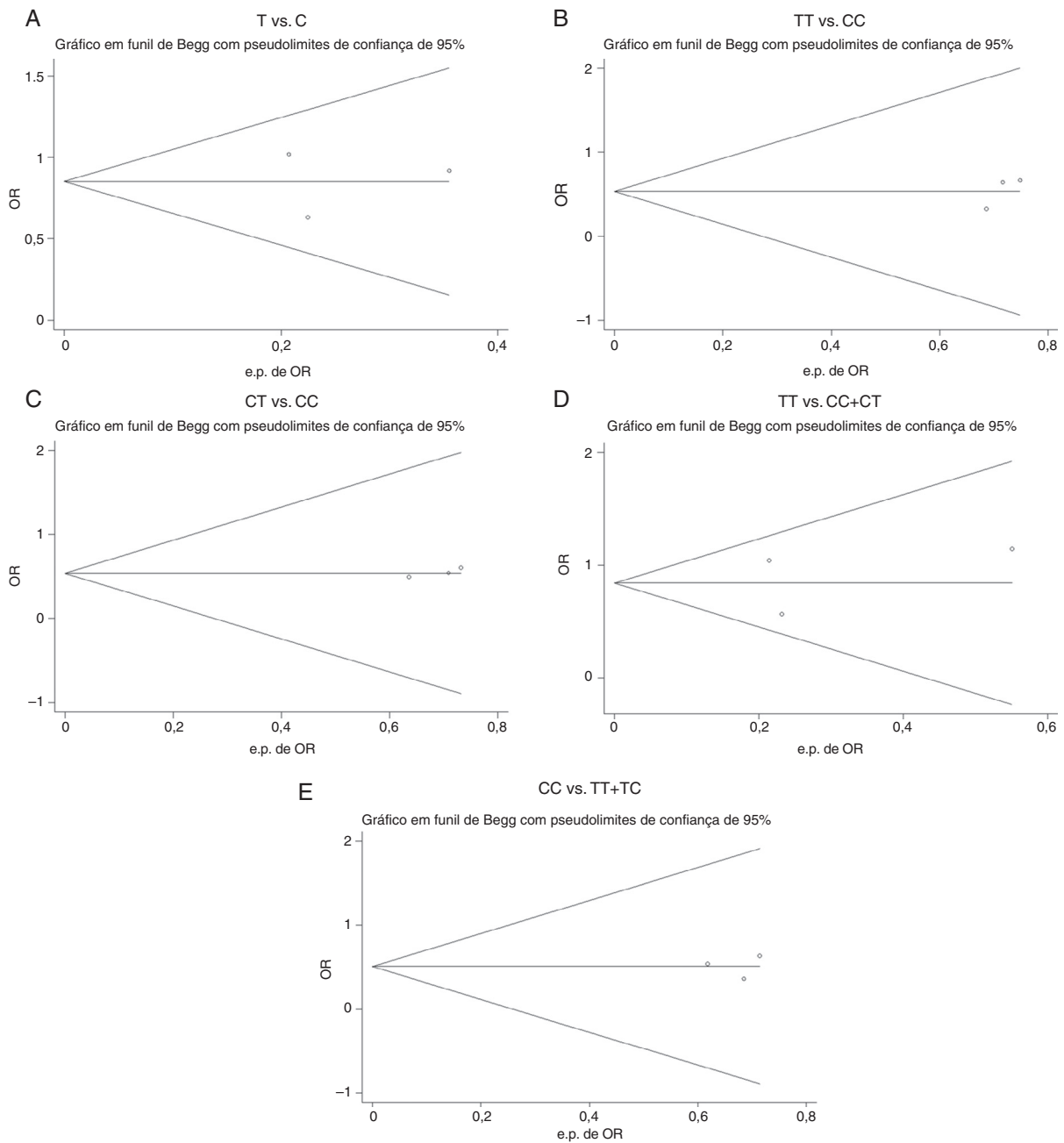


Figura 3 Gráfico em funil de Begg para o polimorfismo C47T de superóxido dismutase 2 (SOD2) e perda auditiva induzida pelo ruído (PAIR). Modelo de alelo, T vs. C (A); modelo codominante, TT vs. CC (B); CT vs. CC (C); modelo recessivo, TT vs. CC + CT (D); modelo dominante, CC vs. TT + TC (E). logor: logaritmo de *odds ratio*; e.p.: erro padrão.

polimorfismo C47T de SOD2 e risco de PAIR; esse aspecto merece uma investigação mais aprofundada.

Conclusão

Apesar dessas limitações, nossa metanálise sugere que o polimorfismo C47T de SOD2 é significativamente associado a maior risco de PAIR na população chinesa. Contudo, há necessidade de outros estudos de maior porte e bem concebidos que confirmem essa associação.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Referências

1. Sliwiska-Kowalska M, Pawelczyk M. Contribution of genetic factors to noise-induced hearing loss: a human studies review. *Mutat Res.* 2013;752:61–5.

2. Stucken EZ, Hong RS. Noise-induced hearing loss: an occupational medicine perspective. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2014;22:388–93.
3. Basner M, Babisch W, Davis A, Brink M, Clark C, Janssen S, et al. Auditory and non-auditory effects of noise on health. *Lancet.* 2014;383:1325–32.
4. Ohlemiller KK, Wright JS, Dugan LL. Early elevation of cochlear reactive oxygen species following noise exposure. *Audiol Neurootol.* 1999;4:229–36.
5. Ohlemiller KK, McFadden SL, Ding DL, Flood DG, Reaume AG, Hoffman EK, et al. Targeted deletion of the cytosolic Cu/Zn-superoxide dismutase gene (*Sod1*) increases susceptibility to noise-induced hearing loss. *Audiol Neurootol.* 1999;4:237–46.
6. Fortunato G, Marciano E, Zarrilli F, Mazzaccara C, Intriери M, Calcagno G, et al. Paraoxonase and superoxide dismutase gene polymorphisms and noise-induced hearing loss. *Clin Chem.* 2004;50:2012–8.
7. Forsberg L, de Faire U, Morgenstern R. Oxidative stress, human genetic variation, and disease. *Arch Biochem Biophys.* 2001;389:84–93.
8. Rosenblum JS, Gilula NB, Lerner RA. On signal sequence polymorphisms and diseases of distribution. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1996;93:4471–3.
9. Wan XS, Devalaraja MN, St Clair DK. Molecular structure and organization of the human manganese superoxide dismutase gene. *DNA Cell Biol.* 1994;13:1127–36.
10. Tian C, Liu T, Fang S, Du X, Jia C. Association of C47T polymorphism in SOD2 gene with coronary artery disease: a case-control study and a meta-analysis. *Mol Biol Rep.* 2012;39:5269–76.
11. Tian C, Fang S, Du X, Jia C. Association of the C47T polymorphism in SOD2 with diabetes mellitus and diabetic microvascular complications: a meta-analysis. *Diabetologia.* 2011;54:803–11.
12. Al-Serri A, Anstee QM, Valenti L, Nobili V, Leathart JB, Dongiovanni P, et al. The SOD2 C47T polymorphism influences NAFLD fibrosis severity: evidence from case-control and intra-familial allele association studies. *J Hepatol.* 2012;56:448–54.
13. Crawford A, Fassett RG, Geraghty DP, Kunde DA, Ball MJ, Robertson IK, et al. Relationships between single nucleotide polymorphisms of antioxidant enzymes and disease. *Gene.* 2012;501:89–103.
14. Wang SL, Yu LG, Liu RP, Zhu WZ, Gao WM, Xue LP, et al. Gene-gene interaction of GJB2, SOD2, and CAT on occupational noise-induced hearing loss in Chinese Han population. *Biomed Environ Sci.* 2014;27:965–8.
15. Wells GA, Shea BJ, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies in meta-analyses; 2000.
16. Higgins JP, Thompson SG. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Stat Med.* 2002;21:1539–58.
17. Egger M, Davey Smith G, Schneider M, Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ.* 1997;315:629–34.
18. Liu YM, Li XD, Guo X, Liu B, Lin AH, Ding YL, et al. SOD2 V16A SNP in the mitochondrial targeting sequence is associated with noise induced hearing loss in Chinese workers. *Dis Mark.* 2010;28:137–47.
19. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med.* 2009;6:e1000097.
20. Kopke R, Allen KA, Henderson D, Hoffer M, Frenz D, Van de Water T. A radical demise. Toxins and trauma share common pathways in hair cell death. *Ann N Y Acad Sci.* 1999;884:171–91.
21. Chang NC, Ho CK, Wu MT, Yu ML, Ho KY. Effect of manganese-superoxide dismutase genetic polymorphisms IVS3-23T/G on noise susceptibility in Taiwan. *Am J Otolaryngol.* 2009;30:396–400.
22. Nolan LS, Cadge BA, Gomez-Dorado M, Dawson SJ. A functional and genetic analysis of SOD2 promoter variants and their contribution to age-related hearing loss. *Mech Ageing Dev.* 2013;134:298–306.
23. Campbell KC, Meech RP, Klemens JJ, Gerberi MT, Dyrstad SS, Larsen DL, et al. Prevention of noise- and drug-induced hearing loss with D-methionine. *Hear Res.* 2007;226:92–103.