

克罗恩病与痛风的关系：双样本孟德尔随机化研究

张 婧¹, 孙 祯², 徐丽丽¹, 刘昱昭¹, 黄雅静¹, 孙存卫¹, 王颜刚^{1*}

¹青岛大学附属医院内分泌科, 山东 青岛

²青岛大学附属医院神经内科, 山东 青岛

收稿日期: 2024年7月6日; 录用日期: 2024年8月1日; 发布日期: 2024年8月8日

摘 要

目的: 克罗恩病和痛风发病率逐年增高, 但其关联性尚未明确。本研究利用孟德尔随机化方法, 探讨克罗恩病与痛风之间的潜在因果关系。方法: 我们选取与克罗恩病和痛风显著关联的单核苷酸多态性作为工具变量, 利用公开的全基因组关联研究的汇总统计数据进行分析。我们采用多种MR方法并进行了敏感性分析。结果: 克罗恩病与痛风的发病风险正相关($OR = 1.00060493$, 95%置信区间 $1.00013013 \sim 1.00107996$, P 值 = 0.01251316)。敏感性分析进一步印证了该发现, 未见明显的异质性和水平多效性。结论: 我们的研究结果表明克罗恩病与痛风之间存在正相关关系。这一发现为克罗恩病与痛风之间的关系及其病理生理机制提供了新的见解, 并为痛风的预防和治疗提出了新策略。

关键词

克罗恩病, 痛风, 炎症性肠病, 孟德尔随机化

Causal Association between Crohn's Disease and Gout: A 2-Sample Mendelian Randomization Study

Jing Zhang¹, Zhen Sun², Lili Xu¹, Yuzhao Liu¹, Yajing Huang¹, Cunwei Sun¹, Yangang Wang^{1*}

¹Department of Endocrinology, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

²Department of Neurology, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

Received: Jul. 6th, 2024; accepted: Aug. 1st, 2024; published: Aug. 8th, 2024

*通讯作者。

文章引用: 张婧, 孙祯, 徐丽丽, 刘昱昭, 黄雅静, 孙存卫, 王颜刚. 克罗恩病与痛风的关系: 双样本孟德尔随机化研究[J]. 临床医学进展, 2024, 14(8): 339-348. DOI: 10.12677/acm.2024.1482221

Abstract

Objective: The incidence of Crohn's disease and gout is increasing year by year, but the correlation is not clear, so we conducted a two-sample bidirectional mendelian randomization study to examine the association between them. **Method:** We selected single nucleotide polymorphisms significantly associated with Crohn's disease and gout as instrumental variables and analyzed them using summary statistics from publicly available genome-wide association studies. We used multiple MR methods and performed sensitivity analyses. **Results:** The results revealed that Crohn's disease was positively associated with the risk of developing gout (Odds Ratio, OR = 1.00060493, 95% Confidence Interval, CI, 1.00013013~1.00107996, P value = 0.01251316). Sensitivity analyses further corroborated the finding, with no significant heterogeneity or horizontal pleiotropy seen. **Conclusions:** Our findings suggest a positive association between Crohn's disease and gout. This finding provides new insights into the relationship between Crohn's disease and gout and its pathophysiological mechanisms, and new strategies for the prevention and treatment of gout.

Keywords

Crohn's Disease, Gout, Inflammatory Bowel Disease, Mendelian Randomization

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

痛风,作为一种常见的代谢性风湿疾病,其病理机制主要涉及嘌呤代谢异常、尿酸过量生成或肾脏排泄障碍,导致尿酸在血液和组织液中积聚,进而触发局部炎症反应与组织损伤[1]。痛风的主要危险因素包括遗传要素、饮食习惯、肥胖、高血压、糖尿病和代谢综合症等。痛风发作可能导致急性关节炎、关节损伤和功能障碍,甚至诱发多种并发症,严重影响患者生活质量。痛风是炎症性关节炎最常见的一种。根据2017年的全球疾病负担研究,全球约有4120万成年人患有痛风,是类风湿性关节炎患者人数的两倍以上[2][3]。我国成年人痛风的标准化患病率为3.2%[4]。随着生活方式改变,痛风发病年龄趋向年轻化[5]。随着痛风的发病率不断上升,社会负担逐步加重。一项研究调查了年龄、时期和队列对中国痛风患病率的独立影响,并预测了未来十年痛风的负担,结果显示痛风的年龄标化患病率呈持续上升趋势[6]。为了更有效地缓解由痛风带来的负担,我们应更深入地关注其他潜在的可调节风险因素,如克罗恩病。

克罗恩病是一种常见的免疫介导的慢性炎症性疾病,其发病率在全球范围内逐年升高。克罗恩病被认为是遗传易感性、环境因素和肠道菌群交互作用的产物,导致粘膜免疫反应异常和上皮屏障功能受损[7],但其详细的发病机制仍不完全明了。此外,克罗恩病常常伴随着一系列肠外并发症,如外周关节炎和强直性脊柱炎[8],这激发了人们对克罗恩病与痛风之间潜在关联的研究兴趣。然而,至今尚未有随机对照试验或观察性研究专门探讨克罗恩病与痛风之间的关联。因此,本研究旨在运用孟德尔随机化方法,以深入探索克罗恩病与痛风之间的关联。

孟德尔随机化是一种利用遗传变异作为自然随机分配的工具变量,评估暴露与结局之间因果关系的研究方法[9]。该方法利用单核苷酸多态性(Single Nucleotide Polymorphisms, SNPs)作为无混杂的暴露代

理，从而规避了常规观察性研究中常见的残余混杂因素和反向因果关系问题，从而增强了研究的内部效力。孟德尔随机化的潜在机制源于等位基因的随机分配，模仿随机对照试验的随机化过程[10]。在本研究中，我们将利用已知与克罗恩病相关的遗传标记作为工具变量，以推断克罗恩病对痛风风险的影响。深入研究克罗恩病和痛风的因果关系对公共卫生具有深远的意义，可以为痛风的预防、临床管理和公共卫生政策的制定提供科学依据，从而提升患者的健康状况和生活质量。

2. 方法

我们的分析使用的所有数据都是公开的 GWAS 汇总统计数据，因此不需要额外的伦理批准或知情同意。

我们利用两样本孟德尔随机化探讨克罗恩病和痛风的因果关系。以克罗恩病作为暴露，痛风作为结局，按照图 1 所示流程进行。为了获得可靠的结果，有效的 IVs 在 MR 分析过程中必须满足三个关键假设(图 2)：1) 相关性假设：IVs 与所替代的变量高度相关(本研究中为克罗恩病)；2) 独立性假设：IVs 与影响暴露和结果的任何混杂因素无关；3) 排他性假设：IVs 仅通过暴露影响结果，不直接影响结果，也不通过其他路径影响结果[11] [12]。

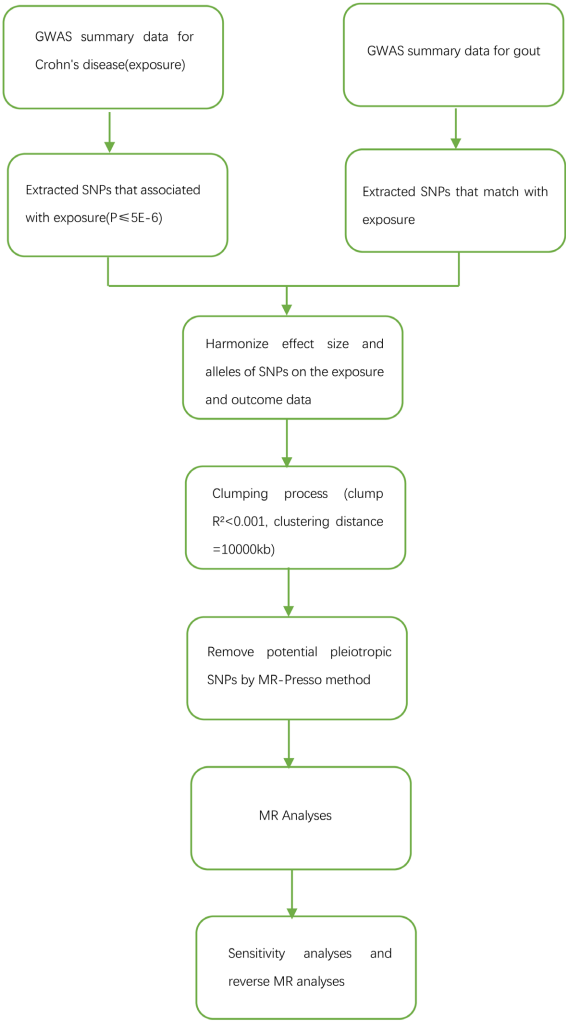


Figure 1. MR flowchart
图 1. 孟德尔随机化流程图

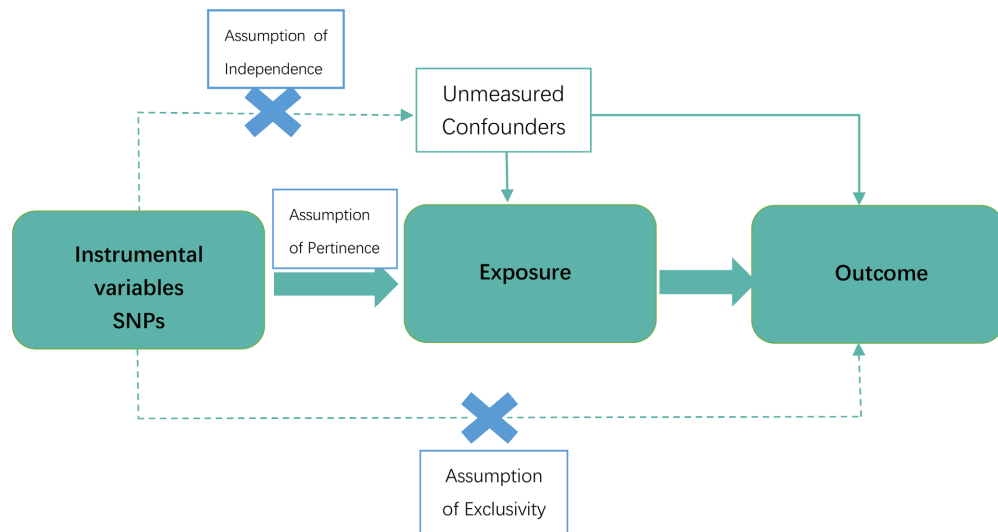


Figure 2. Three critical assumptions of MR
图 2. 孟德尔随机化的三大假设

在这个研究中，我们利用了来自芬兰数据库(FinnGen)的暴露数据，该数据库包含了 16,380,453 个 SNPs。选取的病例组包括 807 名已确诊克罗恩病的患者，对照组则由 210,300 名在年龄、性别和地理位置等因素上与病例组匹配的健康个体组成。研究人群为欧洲人，涵盖了男性和女性。

鉴于满足全基因组意义的 SNPs 数量有限，我们采用了一个更为宽松的阈值($P < 5 \times 10^{-6}$)以确定与克罗恩病显著相关的 SNPs，最终获得了 22 个这样的 SNPs。孟德尔随机化方法的一个核心原则是所选工具变量间不能存在连锁不平衡，因为它可能导致结果偏倚。因此，我们采用了一个聚类过程($R^2 < 0.001$ ，聚类距离 = 10,000 kb)以处理这些 SNPs 之间的连锁不平衡关系。

我们的结局数据来自英国生物库(UK Biobank)，包括 6543 个痛风患者和 456,390 个对照，研究人群为欧洲人，涵盖了男性和女性。在无法获得代表性 SNPs 的情况下，我们选用了在连锁不平衡内可识别的代理 SNPs 进行替代。然后，我们对 SNPs-暴露和 SNPs-结局进行了协调，并根据等位基因频率($AF > 0.42$)剔除了回文的 SNPs，以确保 SNPs 对暴露的影响与其对结局的影响对应相同的等位基因。

为了检验潜在的混杂因素和多效性效应，我们采用了 MR-PRESSO 方法来检验和识别异常的 SNPs [13]，以确保孟德尔随机化估计的可靠性。同时，我们以 $F = \left[\frac{\beta}{se} \right]^2$ 计算 F-统计量[14]，以评估所选的 SNPs 的强度。当 F 值大于 10 时，说明没有强有力的证据表明受到弱工具变量偏倚的影响。

我们采用了五种孟德尔随机化方法来检测克罗恩病对痛风的因果关系，包括逆方差加权法(inverse-variance weighted, IVW)、加权中位数法(weighted median)、简单模式(simple mode)、加权模式(weighted mode)和 MR-Egger。其中，IVW 方法被用作主要分析方法。当所有包含的 SNPs 都满足有效工具变量的假设时，IVW 方法可以提供准确的估计[9]。为了减少无效工具变量对估计结果的影响，我们假设至少 50% 的工具变量是有效的，采用了加权中位数法来提供一致的因果效应估计[15]。此外，我们还使用了简单模式和加权模式，以及 MR-Egger 回归来检测和调整多效性(截距 $P < 0.05$)。尽管 MR-Egger 回归的统计功效较低(即对效应的检测能力较弱)，但在所有工具变量都无效的情况下，它仍能提供一致的估计结果[16]。在我们的研究中使用了孟德尔随机化方法来估计每单位对数克罗恩病增加对痛风风险的影响，并以 OR 值的形式呈现结果。为了表示估计的不确定性，我们提供了 95% 置信区间估计。

除了主要的分析外，我们还进行了几个重要的敏感性分析，以评估结果的稳健性。首先，我们使用

Cochran Q 检验统计量进一步检验了每个数据库中所有 SNPs 之间的异质性[17]，并生成了 SNP 暴露关联与 SNP 结果关联的散点图，使结果可视化。此外，我们进行了“留一法”分析，以调查因果关系是否由单个 SNP 驱动。最终，我们根据以下标准来确定因果关系的显著性：1) IVW 方法的 P 值小于 0.05；2) IVW 方法、加权中位数法和 MR-Egger 方法的估计方向相同；3) MR-Egger 截距检验和 MR-PRESSO 全局检验均不显著($P > 0.05$)。

3. 结果

通过对显著性阈值($P < 5 \times 10^{-6}$)、F 值 > 10 和连锁不平衡(LD; $R^2 < 0.001$)的筛选，我们最终确定了与克罗恩病显著相关的 13 个 SNPs 作为工具变量(表 1)。工具变量的 F-统计量在 20.949~32.155 之间，均 >10 ，表明我们的研究不太可能受到弱工具变量偏倚的影响。

Table 1. SNPs used as instrumental variables from Crohn’s disease and gout ($P < 5 \times 10^{-6}$)
表 1. 用作克罗恩病和痛风工具变量的单核苷酸多态性($P < 5 \times 10^{-6}$)

SNP	β .exposure	se.exposure	pval.exposure	β .outcome	se.outcome	pval.outcome	F
rs10748781	-0.2486	0.0535	3.36597E-06	-0.00034293	0.00024781	0.17	21.592
rs10807943	-0.63	0.1111	1.42801E-08	-0.00047638	0.0003914	0.22	32.155
rs10836059	-0.2588	0.055	2.52499E-06	0.000269067	0.00027371	0.33	22.141
rs117924169	0.3625	0.0792	4.76102E-06	0.000143667	0.00035282	0.68	20.949
rs12119179	0.2596	0.0522	6.61896E-07	0.000614142	0.0002609	0.0189998	24.733
rs12374574	0.3014	0.0648	3.33903E-06	-0.00024455	0.00036524	0.5	21.634
rs12967678	0.3949	0.08	8.06603E-07	-0.00042511	0.00037614	0.26	24.367
rs13296652	0.3297	0.0646	3.37101E-07	0.000344805	0.00029227	0.24	26.048
rs2394994	0.3473	0.064	5.79495E-08	0.000250296	0.00030042	0.4	29.448
rs62173473	0.7219	0.1551	3.23497E-06	0.000602821	0.00047451	0.2	21.664
rs7107372	0.3041	0.0621	9.69907E-07	0.000270405	0.00027508	0.33	23.98
rs7150232	0.2944	0.0608	0.000001273	1.33293E-05	0.00027535	0.96	23.446
rs7800598	0.5329	0.1055	4.43404E-07	0.000556569	0.00044346	0.21	25.514

IVW 分析结果显示，克罗恩病与痛风发病风险呈正相关($OR = 1.00060493$, CI , 1.00013013~1.00107996, $P = 0.01251316$)。加权中位数法也显示相同的结果($OR = 1.00078309$, CI , 1.00014423~1.00142236, $P = 0.01627687$) (表 2)。散点图和森林图也展示了这一因果关系(图 3、图 4)。

在进行敏感性分析时，Cochran’s Q test 的 P 值均大于 0.05，说明未观察到明显的异质性。MR-Egger 回归分析的截距没有明显偏于 0 ($P > 0.05$)，MR-Presso 试验 $P > 0.05$ ，这都表明没有发现水平多效性的实质性证据。留一法分析表明(图 5)，去除特定的 SNPs 时，分析结果没有显著改变，说明因果效应不是由某个极端的工具变量驱动的。漏斗图也显示了稳健的结果(图 6)。总之，这些结果表明我们的数据是稳健的，没有明显的偏差。

Table 2. The MR estimates for each method of assessing the causal effect of Crohn’s disease on the risk of gout
表 2. 评估克罗恩病对痛风风险因果效应的每种方法的孟德尔随机化估计值

MR method	nSNP	beta	se	pval	Cochran’s Q statistic	Heterogeneity pval
MR Egger	13	0.00072944	0.00077367	0.36601702	11.77124	0.3810817
Weighted median	13	0.00078278	0.0003258	0.01627687		
Inverse variance weighted	13	0.00060475	0.00024216	0.01251316	11.80229	0.4616858
Simple mode	13	0.00087212	0.00048544	0.09760205		
Weighted mode	13	0.00084179	0.00045611	0.08975691		

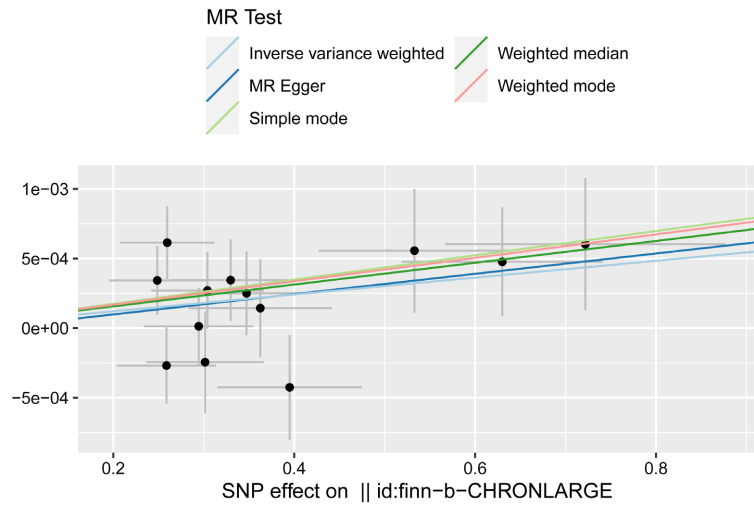


Figure 3. Scatter plot
图 3. 散点图

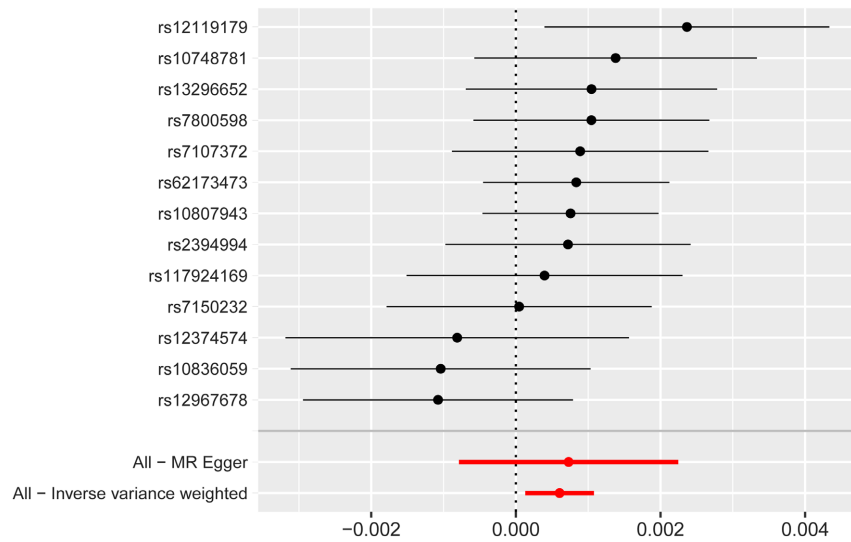


Figure 4. Forest plot
图 4. 森林图

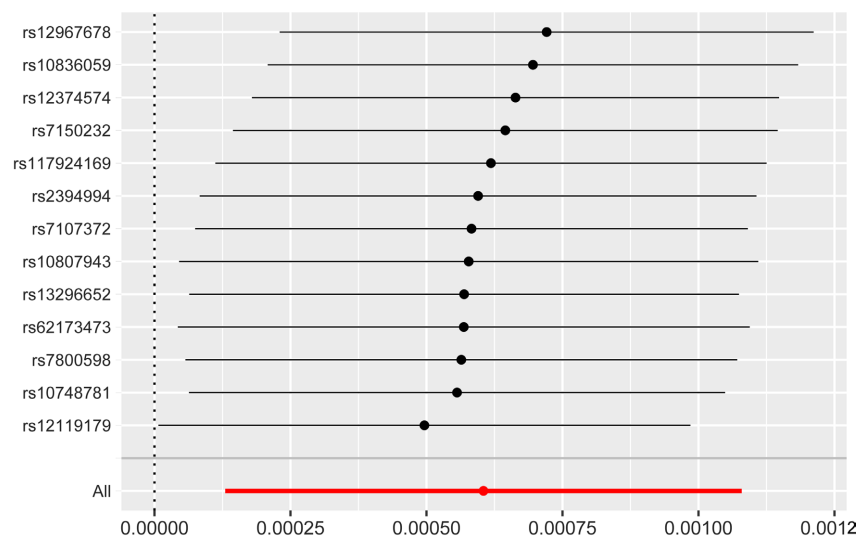


Figure 5. Leave-One-Out
图 5. 留一法

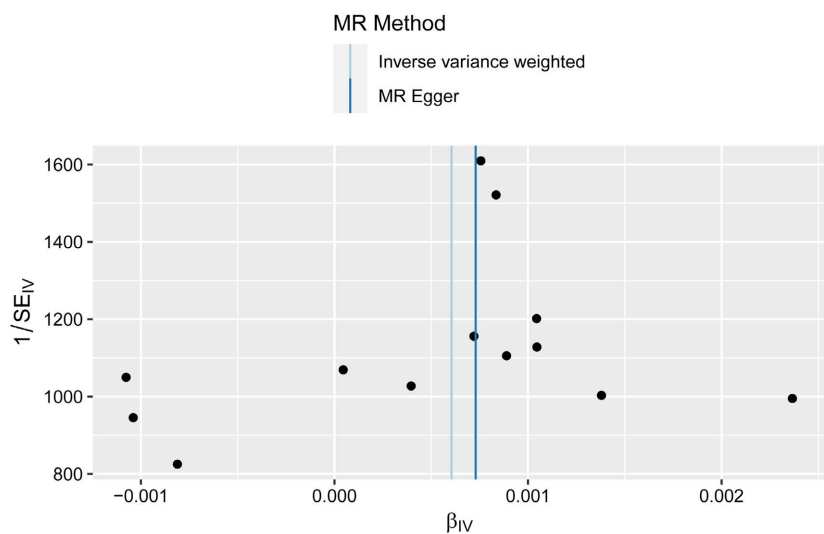


Figure 6. Funnel plot
图 6. 漏斗图

4. 讨论

这是首次通过多种互补的孟德尔随机化方法，研究克罗恩病与痛风之间的因果关联的研究。我们的双样本孟德尔随机化分析发现，基因预测的克罗恩病与欧洲血统个体中的痛风存在关联。

我们的研究使用了孟德尔随机化方法，这是一种利用遗传变异作为工具变量来估计暴露因素(在这里是克罗恩病)和结局(在这里是痛风)之间因果关系的方法。我们选择的工具变量是与克罗恩病显著相关的 SNPs，这些 SNPs 的选择满足了严格的标准，包括显著性阈值、F 值和连锁不平衡。这意味着工具变量是有效的，研究结果不太可能受到弱工具变量偏倚的影响。敏感性分析结果进一步支持了我们的主要发现。我们没有发现明显的异质性和水平多效性，这表明结果是稳健的，不太可能受到未观察到的混杂因素的影响。此外，留一分析表明，我们的因果效应不是由某个极端的工具变量驱动的，这进一步增强了结果的可信度。

研究结果揭示了克罗恩病与痛风之间存在正相关关系,这可能通过多种机制实现。第一,克罗恩病和痛风都涉及到炎症反应。克罗恩病是一种炎症性肠病,其特征是肠道的慢性炎症反应[7]。研究表明,NLRP3 炎症体和其产生的细胞因子 IL-1 β 在克罗恩病的病理过程中起着重要作用[18] [19]。NLRP3 是一种模式识别受体,启动 NLRP3 炎症体的激活,NLRP3 炎症体是一种蛋白质复合体,调节成熟形式 IL-1 β 和 IL-18 的生成,并诱导炎症细胞死亡[20]。另一方面,痛风是由于尿酸水平过高导致的炎症反应,尿酸结晶可以激活 NLRP3 炎症体[21] [22],增加 ICAM-1 和 IL-1 β 等炎症因子的表达[23],进一步引发炎症反应。因此,克罗恩病和痛风可能通过共享的炎症途径相互关联。第二,肠道微生物群及其代谢物与这两种疾病密切相关。有研究表明,肠道菌群的代谢产物之一——短链脂肪酸(SCFAs)可以预防克罗恩病和溃疡性结肠炎的发生[24]。与此同时,SCFAs 可能对痛风炎症有影响。例如,丁酸盐可以上调尿酸转运蛋白 ABCG2 的表达,调节肠道尿酸转运和排泄[25],延缓痛风进程。乙酸能与 G 蛋白偶联受体 43(GPR43)相互作用,调节巨噬细胞受体,影响炎症小体激活和 IL-1 β 产生[26],促进痛风模型中炎症反应的消退。肠道菌群在使用益生菌治疗代谢疾病方面也发挥着至关重要的作用[27]。这可能是克罗恩病与痛风之间关联的另一个机制。第三,尿酸主要由肾脏排泄,肾功能的损害可能导致尿酸水平升高,从而增加痛风的风险。克罗恩病可能通过影响肾脏功能,间接影响尿酸的排泄,进而影响痛风的发病风险[28] [29]。然而,这些只是可能的影响因素,具体的机制还需要进一步的研究来明确。

尽管我们的研究提供了克罗恩病与痛风之间可能存在因果关系的有力证据,但必须承认,本研究存在一些局限性:首先,尽管我们的研究提供了克罗恩病和痛风之间可能存在因果关系的证据,但必须承认方法的固有局限性,这可能会影响结果的解释。在我们的孟德尔随机化分析中,克罗恩病对痛风因果关系的 OR 值为 1.00060493,接近于 1。这可能是由于样本或工具变量的限制。从统计意义上讲,我们的发现提供了基因预测克罗恩病作为痛风潜在风险因素的证据。就临床意义而言,克罗恩病可能并不会显著增加痛风的风险。然而,两者之间的微妙联系为疾病治疗带来了许多启示。未来的研究可能需要更大的样本或使用不同的工具变量,以进一步探索克罗恩病与痛风之间的潜在关系。第二,只有较少的 SNPs 符合全基因组意义,这可能导致遗传工具薄弱。为了解决这个问题,我们放宽了统计阈值($P < 5 \times 10^{-6}$)。第三,我们选定的 SNPs 的生物学效应尚未明确,这使得全面排除其可能的多效性变得具有挑战性。然而,值得安慰的是,在多种孟德尔随机化模型中,效应估计均表现出强大的稳健性,基于多种假设进行的敏感性分析并未检测到任何水平多效性的存在。第四,虽然我们的样本数量足够进行孟德尔随机化分析,但如果样本数量更大,则能更准确地估计克罗恩病与痛风之间的关系。因此,未来的研究应该考虑使用更大的样本来验证我们的发现。第五,尽管我们的研究尽力控制了已知的混杂因素,但仍可能存在一些未考虑的因素和偏差,如患者的生活方式因素(包括饮食和运动),这些因素可能影响克罗恩病和痛风的发病风险。另外我们选择的工具变量也可能还与其他未考虑的因素有关,这可能导致结果存在偏差。第六,结果的普适性:研究样本主要来自特定的人群,因此,可能不能推广到其他人群。

尽管存在这些局限性,我们的研究仍然为理解克罗恩病与痛风之间的关系提供了新的见解。未来的研究应该考虑这些局限性,并进行更深入的探索。

5. 结论

在本研究中,我们发现克罗恩病在痛风的发病风险增加中发挥着潜在的作用。首先,这一发现为临床医生提供了一个新的视角,以更全面地理解和预测痛风的风险。对于那些已经被诊断为克罗恩病的患者,这一发现可能有助于医生更早地识别出他们可能面临的痛风风险,从而提前进行干预和治疗,推动更有效的疾病管理和预防策略的制定,减少痛风带来的痛苦和并发症。其次,这一发现可能推动我们对克罗恩病和痛风的病理生理机制的理解达到新的深度。这可能会催生出新的治疗策略,为这两种疾病的

患者带来更好的治疗效果。总的来说, 这项研究的发现可能对改善克罗恩病和痛风患者的临床护理和治疗产生重要影响, 为他们的生活质量的提高做出贡献。

致 谢

我们从 FinnGen 联盟和 UK Biobank 获取了与克罗恩病和痛风相关的遗传关联数据。我们对这些组织的参与者和研究人员表示感谢, 感谢他们提供相关的 SNPs 和 GWAS 数据。本研究未从任何公共、商业或非营利部门的资助机构获得特定资助。

参考文献

- [1] 倪青. 高尿酸血症和痛风病证结合诊疗指南(2021-01-20) [J]. 世界中医药, 2021, 16(2): 183-189.
- [2] Kyu, H.H., Abate, D., Abate, K.H., Abay, S.M., Abbafati, C., Abbasi, N., *et al.* (2018) Global, Regional, and National Disability-Adjusted Life-Years (DALYs) for 359 Diseases and Injuries and Healthy Life Expectancy (HALE) for 195 Countries and Territories, 1990-2017: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet*, **392**, 1859-1922. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(18\)32335-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(18)32335-3)
- [3] Danve, A. and Neogi, T. (2020) Rising Global Burden of Gout: Time to Act. *Arthritis & Rheumatology*, **72**, 1786-1788. <https://doi.org/10.1002/art.41453>
- [4] Song, J., Jin, C., Shan, Z., Teng, W. and Li, J. (2022) Prevalence and Risk Factors of Hyperuricemia and Gout: A Cross-Sectional Survey from 31 Provinces in Mainland of China. *Journal of Translational Internal Medicine*, **10**, 134-145. <https://doi.org/10.2478/jtim-2022-0031>
- [5] Gao, Q., Cheng, X., Merriman, T.R., Wang, C., Cui, L., Zhang, H., *et al.* (2021) Trends in the Manifestations of 9754 Gout Patients in a Chinese Clinical Center: A 10-Year Observational Study. *Joint Bone Spine*, **88**, Article ID: 105078. <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2020.09.010>
- [6] Zhu, B., Wang, Y., Zhou, W., Jin, S., Shen, Z., Zhang, H., *et al.* (2022) Trend Dynamics of Gout Prevalence among the Chinese Population, 1990-2019: A Joinpoint and Age-Period-Cohort Analysis. *Frontiers in Public Health*, **10**, Article 1008598. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2022.1008598>
- [7] Torres, J., Mehandru, S., Colombel, J. and Peyrin-Biroulet, L. (2017) Crohn's Disease. *The Lancet*, **389**, 1741-1755. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(16\)31711-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(16)31711-1)
- [8] Rogler, G., Singh, A., Kavanaugh, A. and Rubin, D.T. (2021) Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease: Current Concepts, Treatment, and Implications for Disease Management. *Gastroenterology*, **161**, 1118-1132. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2021.07.042>
- [9] Burgess, S., Scott, R.A., Timpson, N.J., Davey Smith, G. and Thompson, S.G. (2015) Using Published Data in Mendelian Randomization: A Blueprint for Efficient Identification of Causal Risk Factors. *European Journal of Epidemiology*, **30**, 543-552. <https://doi.org/10.1007/s10654-015-0011-z>
- [10] Wang, Y., Yan, S., Li, X., Huang, Q., Luo, L., Wang, Y., *et al.* (2022) Causal Association between Periodontitis and Type 2 Diabetes: A Bidirectional Two-Sample Mendelian Randomization Analysis. *Frontiers in Genetics*, **12**, Article 792396. <https://doi.org/10.3389/fgene.2021.792396>
- [11] Boef, A.G.C., Dekkers, O.M. and le Cessie, S. (2015) Mendelian Randomization Studies: A Review of the Approaches Used and the Quality of Reporting. *International Journal of Epidemiology*, **44**, 496-511. <https://doi.org/10.1093/ije/dyv071>
- [12] Davies, N.M., Holmes, M.V. and Davey Smith, G. (2018) Reading Mendelian Randomisation Studies: A Guide, Glossary, and Checklist for Clinicians. *BMJ*, **362**, k601. <https://doi.org/10.1136/bmj.k601>
- [13] Verbanck, M., Chen, C., Neale, B. and Do, R. (2018) Detection of Widespread Horizontal Pleiotropy in Causal Relationships Inferred from Mendelian Randomization between Complex Traits and Diseases. *Nature Genetics*, **50**, 693-698. <https://doi.org/10.1038/s41588-018-0099-7>
- [14] Luo, J., Xu, Z., Noordam, R., van Heemst, D. and Li-Gao, R. (2021) Depression and Inflammatory Bowel Disease: A Bidirectional Two-Sample Mendelian Randomization Study. *Journal of Crohn's and Colitis*, **16**, 633-642. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjab191>
- [15] Zhang, Y., Liu, Z., Choudhury, T., Cornelis, M.C. and Liu, W. (2020) Habitual Coffee Intake and Risk for Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Two-Sample Mendelian Randomization Study. *European Journal of Nutrition*, **60**, 1761-1767. <https://doi.org/10.1007/s00394-020-02369-z>
- [16] Bowden, J., Davey Smith, G. and Burgess, S. (2015) Mendelian Randomization with Invalid Instruments: Effect Esti-

- mation and Bias Detection through Egger Regression. *International Journal of Epidemiology*, **44**, 512-525. <https://doi.org/10.1093/ije/dyv080>
- [17] Chen, X., Kong, J., Diao, X., Cai, J., Zheng, J., Xie, W., *et al.* (2020) Depression and Prostate Cancer Risk: A Mendelian Randomization Study. *Cancer Medicine*, **9**, 9160-9167. <https://doi.org/10.1002/cam4.3493>
- [18] Yao, X., Zhang, C., Xing, Y., Xue, G., Zhang, Q., Pan, F., *et al.* (2017) Remodelling of the Gut Microbiota by Hyperactive NLRP3 Induces Regulatory T Cells to Maintain Homeostasis. *Nature Communications*, **8**, Article No. 1896. <https://doi.org/10.1038/s41467-017-01917-2>
- [19] Neudecker, V., Haneklaus, M., Jensen, O., Khailova, L., Masterson, J.C., Tye, H., *et al.* (2017) Myeloid-derived Mir-223 Regulates Intestinal Inflammation via Repression of the NLRP3 Inflammasome. *Journal of Experimental Medicine*, **214**, 1737-1752. <https://doi.org/10.1084/jem.20160462>
- [20] Mao, L., Kitani, A., Similuk, M., Oler, A.J., Albenberg, L., Kelsen, J., *et al.* (2018) Loss-of-Function CARD8 Mutation Causes NLRP3 Inflammasome Activation and Crohn's Disease. *Journal of Clinical Investigation*, **128**, 1793-1806. <https://doi.org/10.1172/jci98642>
- [21] Wan, X., Xu, C., Lin, Y., Lu, C., Li, D., Sang, J., *et al.* (2016) Uric Acid Regulates Hepatic Steatosis and Insulin Resistance through the NLRP3 Inflammasome-Dependent Mechanism. *Journal of Hepatology*, **64**, 925-932. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.11.022>
- [22] Abderrazak, A., Syrovets, T., Couchie, D., El Hadri, K., Friguet, B., Simmet, T., *et al.* (2015) NLRP3 Inflammasome: From a Danger Signal Sensor to a Regulatory Node of Oxidative Stress and Inflammatory Diseases. *Redox Biology*, **4**, 296-307. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2015.01.008>
- [23] Yin, W., Zhou, Q., OuYang, S., Chen, Y., Gong, Y. and Liang, Y. (2019) Uric Acid Regulates NLRP3/IL-1 β Signaling Pathway and Further Induces Vascular Endothelial Cells Injury in Early CKD through ROS Activation and K⁺ Efflux. *BMC Nephrology*, **20**, Article No. 319. <https://doi.org/10.1186/s12882-019-1506-8>
- [24] Wark, G., Samocha-Bonet, D., Ghaly, S. and Danta, M. (2020) The Role of Diet in the Pathogenesis and Management of Inflammatory Bowel Disease: A Review. *Nutrients*, **13**, Article 135. <https://doi.org/10.3390/nu13010135>
- [25] Wang, J., Chen, Y., Zhong, H., Chen, F., Regenstein, J., Hu, X., *et al.* (2021) The Gut Microbiota as a Target to Control Hyperuricemia Pathogenesis: Potential Mechanisms and Therapeutic Strategies. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, **62**, 3979-3989. <https://doi.org/10.1080/10408398.2021.1874287>
- [26] Sivaprakasam, S., Prasad, P.D. and Singh, N. (2016) Benefits of Short-Chain Fatty Acids and Their Receptors in Inflammation and Carcinogenesis. *Pharmacology & Therapeutics*, **164**, 144-151. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2016.04.007>
- [27] Hou, T., Dai, H., Wang, Q., Hou, Y., Zhang, X., Lin, H., *et al.* (2023) Dissecting the Causal Effect between Gut Microbiota, DHA, and Urate Metabolism: A Large-Scale Bidirectional Mendelian Randomization. *Frontiers in Immunology*, **14**, Article 1148591. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1148591>
- [28] Herbert, J., Teeter, E., Burstiner, L.S., Doka, R., Royer, A., Owings, A.H., *et al.* (2022) Urinary Manifestations in African American and Caucasian Inflammatory Bowel Disease Patients: A Retrospective Cohort Study. *BMC Urology*, **22**, Article No. 1. <https://doi.org/10.1186/s12894-021-00951-z>
- [29] Fagagnini, S., Heinrich, H., Rossel, J., Biedermann, L., Frei, P., Zeitz, J., *et al.* (2017) Risk Factors for Gallstones and Kidney Stones in a Cohort of Patients with Inflammatory Bowel Diseases. *PLOS ONE*, **12**, e0185193. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0185193>