

· 临床研究 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2024.17.012

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20240619.1120.002\(2024-06-20\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20240619.1120.002(2024-06-20))

基于孟德尔随机化的 4 种脂质成分与痛风的因果关联研究*

刘思园¹, 陈欣熠¹, 徐英英^{2△}

(1. 浙江中医药大学第三临床医学院, 杭州 310053; 2. 浙江中医药大学附属第三医院内分泌, 杭州 310005)

[摘要] **目的** 采用两样本孟德尔随机化(MR)分析方法探究 4 种脂质成分[甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白-胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白-胆固醇(LDL-C)]与痛风的因果关联。**方法** 利用大样本全基因关联研究汇总数据,选择与 4 种脂质成分密切相关的遗传位点作为工具变量,以逆方差加权(IVW)法为主,加权中位数(WME)、MR-Egger 回归法、简单模式法和加权模式法为辅对数据进行两样本 MR 分析。以比值比(OR)值评价 4 种脂质成分与痛风间的因果关系,异质性检验、基因多效性检验和敏感性分析 3 种方法评估结果的稳定性和可靠性。**结果** 高甘油三酯血症可增加痛风的患病风险($OR = 1.85, 95\%CI: 1.29 \sim 2.66, P < 0.01$),而 TC($OR = 1.12, 95\%CI: 0.78 \sim 1.62, P = 0.553$)、HDL-C($OR = 0.76, 95\%CI: 0.52 \sim 1.11, P = 0.156$)、LDL-C($OR = 1.25, 95\%CI: 0.95 \sim 1.63, P = 0.105$)与痛风患病风险的因果关联不明显。IVW 和 MR-Egger 回归的异质性检验结果表明不存在异质性,MR-Egger 回归法截距项检验结果显示不存在基因多效性,Leave-one-out 分析未发现非特异性单核苷酸多态性(SNP)位点。**结论** TG 升高与痛风间可能存在正向因果关联,提示高甘油三酯血症人群应积极检测并注意预防痛风发生。

[关键词] 甘油三酯;总胆固醇;低密度脂蛋白胆固醇;高密度脂蛋白胆固醇;痛风;孟德尔随机化

[中图分类号] R589 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2024)17-2619-06

Causal association between 4 kinds of lipid ingredients and gout: a Mendelian randomization study*

LIU Siyuan¹, CHEN Xinyi¹, XU Yingying^{2△}

(1. Third Clinical Medical College, Zhejiang University of Chinese Medicine, Hangzhou, Zhejiang 310053, China; 2. Department of Endocrinology, Third Affiliated Hospital of Zhejiang University of Chinese Medicine, Hangzhou, Zhejiang 310005, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the causal association between four kinds of lipid components [total cholesterol (TC), triglyceride (TG), high density lipoprotein-cholesterol (HDL-C), low density lipoprotein-cholesterol (LDL-C)] and gout by using the two-sample Mendelian randomization analysis method. **Methods** The pooled data with a large sample of whole gene association studies were utilized to study the summarized data. The genetic loci closely related to four lipid components were selected as the instrumental variables. The inverse variance weighting method (IVW) was used as the main method, and weighted median (WME), MR-Egger regression, simple model method and weighted model method as the supplement, the data conducted the two samples MR analysis. The causal association among 4 kinds of lipid components with gout was evaluated by odds ratios (OR) value. The three methods of heterogeneity tests, pleiotropy tests and sensitivity analysis were used to assess the stability and reliability of the results. **Results** Hypertriglyceridemia could increase the risk of developing gout ($OR = 1.85, 95\%CI: 1.29 - 2.66, P < 0.01$). However TC ($OR = 1.12, 95\%CI: 0.78 - 1.62, P = 0.553$), HDL-C ($OR = 0.76, 95\%CI: 0.52 - 1.11, P = 0.156$) and LDL-C ($OR = 1.25, 95\%CI: 0.95 - 1.63, P = 0.105$) had no significant causal association with the risk of developing gout. The heterogeneity test results of IVW method and MR-Egger regression showed that there was no heterogeneity and the MR-Egger regression intercept test showed no pleiotropy. The test result of MR-Egger regression intercept term method showed that there was no gene pleiotropy. The Leave-one-out analysis did not find the non-specific single nucleotide polymorphisms (SNP) locus. **Conclusion** There may be a positive causal association between elevated TC and gout, suggesting that the population with hypertriglyceridemia should actively detect and pay attention to prevent the onset of gout.

* 基金项目:浙江省中山医院医药卫生计划项目(ZS21ZA03)。△ 通信作者, E-mail:haoke@com.hz.cn。

[Key words] triglycerides; total cholesterol; low-density lipoprotein-cholesterol; high-density lipoprotein-cholesterol; gout; mendelian randomization

痛风是由嘌呤代谢紊乱引起尿酸生成过多或排泄障碍,导致血液中尿酸水平增多,尿酸钠结晶沉积在关节滑膜、滑囊、软骨及其他组织中引起反复发作的代谢性疾病^[1]。近年来,随着生活水平的提高,痛风的发病率明显上升,痛风性关节炎急性发作时疼痛难忍,严重影响患者的生活质量^[2]。有研究发现,高脂血症可导致痛风的发生、发展^[3-4]。流行病学和观察性研究^[5-8]亦显示,痛风患者的脂质水平明显高于健康人群,且与疾病活动程度呈负相关。然而,传统的研究方法易受混杂偏倚、反向因果干扰等影响,高脂血症是否与痛风间存在直接的因果关联尚无定论。孟德尔随机化(Mendelian randomization, MR)是将遗传变异作为工具变量,利用遗传变异的自然随机分配来有效避免混杂因素的干扰,从所观测的数据中评估因果关联^[9-10]。因此,本研究基于两样本 MR 分析,旨在阐明 4 种脂质成分与痛风间是否存在因果关联,为临床痛风的防治提供客观依据及新思路。

1 资料与方法

1.1 一般资料

甘油三酯(triglyceride, TG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、高密度脂蛋白-胆固醇(high density lipoprotein-cholesterol, HDL-C)、低密度脂蛋白-胆固醇(low density lipoprotein-cholesterol, LDL-C) 4 种脂质成分(暴露因素)均来自于 MRC-IEU-OpengwasProject 数据库,下载网址为 <http://gwas.mrcieu.ac.uk/>,结局指标痛风来源于全基因组关联研究(genomewide association study, GWAS)数据集,下载网址为 <http://www.ebi.ac.uk/gwas/home>,数据集详细信息见表 1。

表 1 数据集信息

项目	GWAS ID	总样本量 (n)	SNP 个数 (n)
暴露因素			
TG	ieu-b-111	441 016	12 321 875
TC	ieu-a-301	187 315	2 446 982
HDL-C	ebi-a-GCST90014007	357 810	10 783 660
LDL-C	ebi-a-GCST90002412	431 167	16 293 344
结局			
痛风	GCST90043662	456 348	11842647

SNP: 单核苷酸多态性。

1.2 工具变量选择

本研究以基因组数据为参照,为排除弱工具变量,使用较为严苛的阈值。设置遗传距离为 10 000 kb,连锁不平衡参数(r^2)阈值为 0.01, P 值阈值为 5×10^{-8} ,以保证工具变量间的独立性,排除连锁不平

衡(link-agedisequilibrium, LD)对结果的影响。将单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)的效应等位基因对齐,去除所有存在回文结构的 SNP,得到明显相关的 SNP。

1.3 方法

1.3.1 MR 研究

需满足 3 个关键假设:(1)关联性假设,即分析中使用的遗传变量应与暴露因素强相关。本研究通过筛选 P 值得到明显相关的 SNP 后,再通过计算 F 值。

$$F = \beta^2 / SE^2 \quad (1)$$

其中 β 为 SNP 对表型的效应量; SE 为 β 值的标准误。评估每个 SNP 的强度,排除弱工具变量的可能^[11]。(2)独立性假设,即作为暴露工具提取的工具变量与所选暴露因素和结局相关的混杂因素是独立的。在 MR 过程中,由于缺乏个体水平数据,难以使用统计学方法来验证其是否成立,但 MR 遵循“配子形成时,亲代等位基因随机分配给子代”的遗传规律。因此,后天环境、社会经济地位等混杂因素对基因的效应影响较小。(3)排他性假设,即 SNP 只通过暴露因素这一途径来影响结局,不存在基因多效性。本研究通过 MR-Egger 回归截距项方法评估 SNP 与痛风间是否存在基因多效性。MR 研究思维导图见图 1。

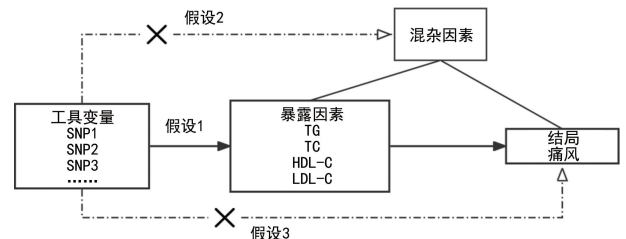


图 1 MR 研究思维导图

1.3.2 因果效应验证方法

本研究采用随机效应逆方差加权(inverse-variance weighted, IVW)法、MR-Egger 回归法、加权中位数(weight-median estimator, WME)法、简单模式法、加权模式法 5 种回归模型,以 SNP 为工具变量,验证暴露因素(4 种脂质成分)与结局(痛风)的因果关系,以 IVW 法作为 MR 主要分析方法。其中,IVW 法是将多个位点效应进行 meta 汇总,特点是不考虑截距项,并以结局方差的倒数作为权重进行拟合,当工具变量不存在多效性时,IVW 法分析结果最可靠。WME 法是将 SNP 的效应值按照权重排序后获得的分布函数的中位数,对于明显离群 SNP 的因果推断较为稳健^[12]。MR-Egger 回归法则考虑了截距项的存在,当回归截距项不为零且 $P_{\text{截距}} < 0.05$ 时表明存在多效性^[13]。

1.3.3 可靠性评价

1.3.3.1 异质性检验

采用 IVW 法和 MR-Egger 法进行异质性检验,若检验结果 $P > 0.05$,则认为纳入的 SNP 不存在异质性,可以忽略异质性对因果效应估计的影响。若 SNP 之间存在异质性,则使用 IVW 随机效应模型估计因果效应。

1.3.3.2 基因多效性检验

采用 MR-Egger 回归法确认工具变量是否存在水平多效性,水平多效性的效应估计值用截距表示^[14]。

1.3.3.3 敏感性分析

采用 leave-one-out 法进行敏感性分析,逐一检验各 SNP 对结果的影响。即对 IVW 法中 $P < 0.05$ 的工具变量,逐一去除各个相关的 SNP 并计算剩余 SNP 的合并效应,以评估 MR 结果是否对该工具变量敏感。

1.4 统计学处理

采用 R4.2.3 软件、Rstudio 软件和 TwoSampleMR 包进行数据统计分析。协调有关暴露因素和临床结局数据集的汇总统计数据,使得 SNP 对暴露

因素的影响和 SNP 对临床结局数据的影响分别对应相同的等位基因。检验水准 $\alpha = 0.05$,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

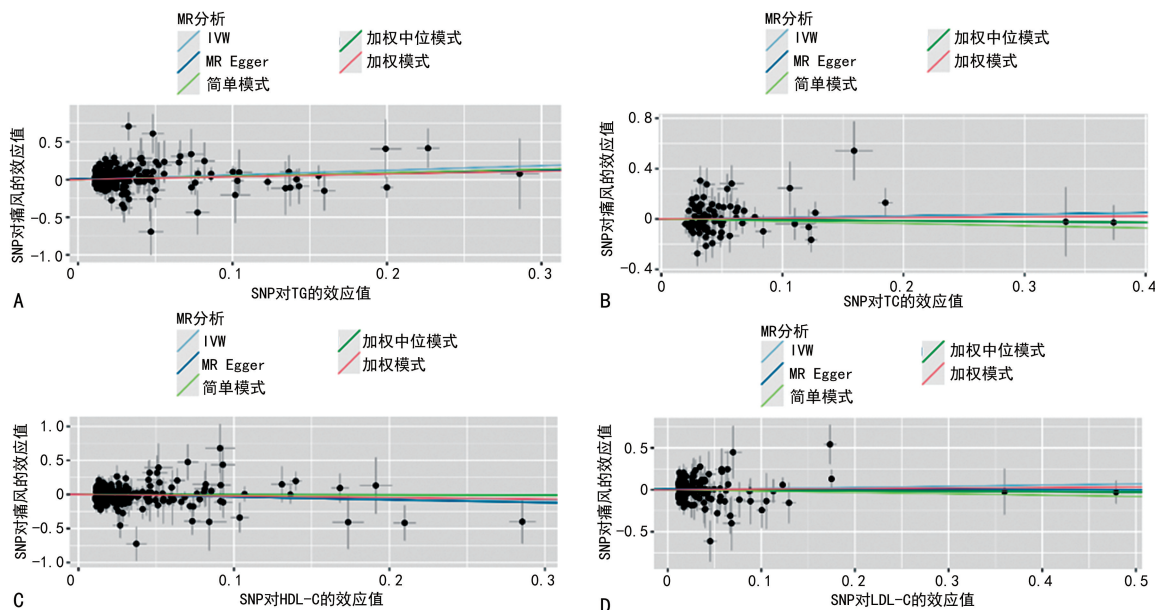
2 结果

2.1 工具变量信息

在剔除连锁不平衡、去除回文序列的 SNP 后,MR 中确定 285、87、334、170 个 SNP 分别作为分析 TG、TC、HDL-C、LDL-C 与痛风患病风险因果关联的 SNP。每个 SNP 均 $F > 10$,说明每个工具变量均与暴露因素强相关,不存在弱工具变量偏倚。

2.2 各脂质成分对痛风患病风险的效应评估

将代表高脂血症水平的 4 个脂质指标分别作为暴露变量,痛风作为结局变量,进行 MR 分析。结果显示,仅 TG 水平与痛风患病风险间因果关联差异有统计学意义($P < 0.05$),TC、HDL-C、LDL-C 这 3 种脂质成分与痛风患病风险间因果关联差异均无统计学意义($P > 0.05$)。IVW 法结果显示,TG 水平与痛风患病风险存在正相关($P < 0.001$)。尽管其余 4 种回归方法分析 TG 水平与痛风患病风险间因果关联差异无统计学意义($P > 0.05$),但其得到的因果效应方向与 IVW 法一致,见图 2、表 2。



A: TG 与痛风患病风险间的因果关系评估; B: TC 与痛风患病风险间的因果关系评估; C: HDL-C 与痛风患病风险间的因果关系评估; D: LDL-C 与痛风患病风险间的因果关系评估。

图 2 4 种脂质成分水平与痛风患病风险间的因果关联评估(MR 分析散点图)

2.3 可靠性评价

2.3.1 异质性检验

采用 IVW 法和 MR-Egger 法进行异质性检验,由漏斗图可知纳入的 SNP 基本对称,见图 3。4 组数据异质性检验结果均 $P > 0.05$,表明纳入的 SNP 不存在异质性,可忽略异质性对因果效应估计的影响,见表 3。

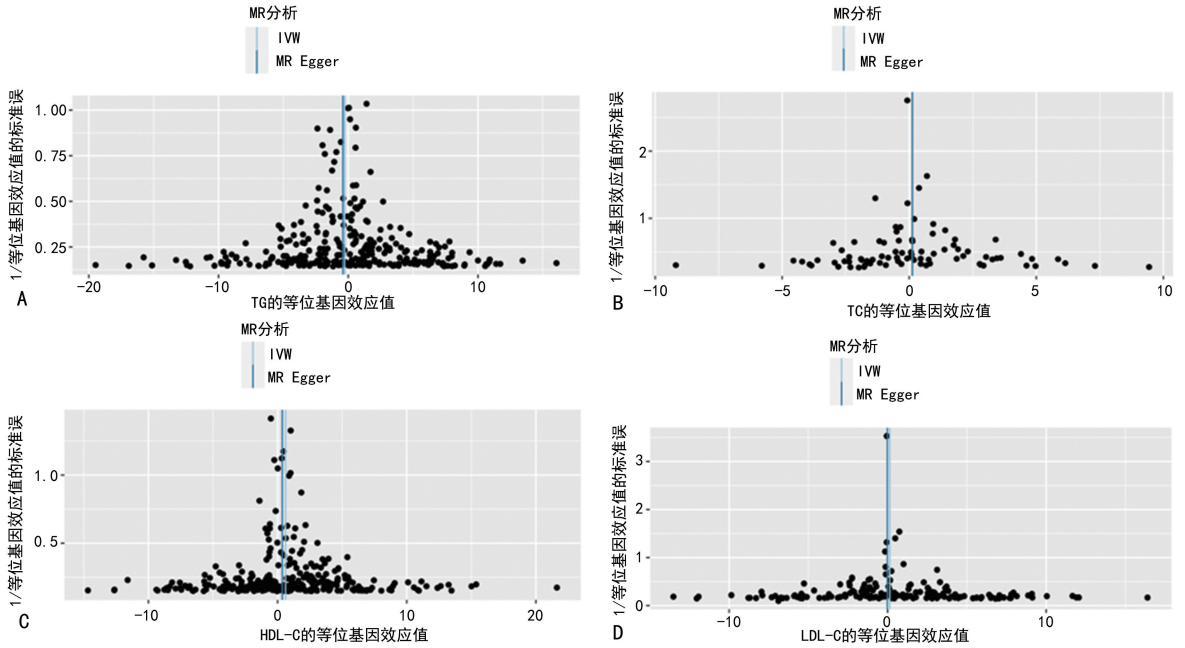
2.3.2 基因多效性检验

MR-Egger 回归法截距项显示 4 组数据的 SNP 均不存在水平多效性,见表 4。

2.3.3 敏感性分析

采用留一法对 TG 水平与痛风患病风险间是否存在稳健因果关联进行敏感性分析,结果显示依次剔除各 SNP 后的 IVW 法评估值与纳入全部 SNP 得到的评估值相近,表明无对评估结果产生较大影响的 SNP, TG 水平与痛风患病风险间的因果关联较为

稳健。



A; TG; B; TC; C; HDL-C; D; LDL-C。

图 3 4 种脂质成分漏斗图

表 2 MR 分析结果

暴露因素	方法	OR(95%CI)	P
TG	IVW	1.85(1.29~2.66)	<0.001
	MR-Egger	1.44(0.83~2.48)	0.192
	WME	1.57(0.88~2.81)	0.125
	简单模式	1.58(0.48~5.21)	0.452
	加权模式	1.45(0.84~2.52)	0.187
TC	IVW	1.12(0.78~1.62)	0.553
	MR-Egger	1.14(0.63~2.05)	0.674
	WME	0.93(0.54~1.61)	0.805
	简单模式	0.84(0.29~2.40)	0.739
	加权模式	1.06(0.65~1.73)	0.823
HDL-C	IVW	0.76(0.52~1.11)	0.156
	MR-Egger	0.66(0.36~1.21)	0.183
	WME	0.99(0.54~1.79)	0.961
	简单模式	0.94(0.26~3.46)	0.921
	加权模式	0.80(0.41~1.53)	0.553
LDL-C	IVW	1.25(0.95~1.63)	0.105
	MR-Egger	0.90(0.64~1.26)	0.529
	WME	0.94(0.60~1.49)	0.800
	简单模式	1.29(0.48~3.47)	0.616
	加权模式	1.08(0.77~1.52)	0.667

表 3 异质性检验结果

暴露因素	方法	Cochran Q	P
TG	MR-Egger	253.965 4	0.814
	IVW	255.446 6	0.808

续表 3 异质性检验结果

暴露因素	方法	Cochran Q	P
TC	MR-Egger	99.982 2	0.099
	IVW	99.984 8	0.112
HDL-C	MR-Egger	311.103 2	0.249
	IVW	311.458 6	0.257
LDL-C	MR-Egger	172.553 5	0.368
	IVW	173.918 8	0.361

表 4 多效性检验结果

暴露因素	截距项	P
TG	0.010	0.255
TC	-0.000	0.963
HDL-C	0.005	0.562
LDL-C	0.011	0.252

3 讨 论

高脂血症指血脂水平过高,其特点为机体内 TG、TC、LDL-C 升高和/或 HDL-C 降低^[15]。近年来,随着人民生活水平的提升,高脂血症的发病率逐年攀升,据报道,我国高脂血症患病率高达 47%^[16]。高脂血症不仅可导致高血压、冠心病、心力衰竭、脑梗死等多种心脑血管疾病^[17],其还被发现与痛风的发生密切相关,高脂血症人群的痛风患病率明显高于健康人群^[18-19]。基于此,本研究采用两样本 MR 分析方法,探索高脂血症与痛风患病风险间的因果关系。研究

结果显示,体内高水平的 TG 可能会增加个体罹患痛风的风险,而 TC、HDL-C、LDL-C 水平与痛风患病风险间未发现明显因果关联。多项研究已表明,合理控制血脂水平可明显改善痛风^[20-21]。因此,痛风患者有必要及时检查自身血脂水平,以防痛风病情加重。

先前有 MR 研究^[22]结果显示, TG 与高尿酸血症存在因果关系,可通过升高血尿酸水平间接加剧痛风疼痛程度, HDL-C 与痛风患病风险间存在负相关。然而,高尿酸血症患者中只有不到 20% 的患者会发生痛风,高尿酸血症只是痛风发作的基础,而非痛风发作的充分必要条件^[23]。本研究基于目前欧洲样本量最大的 GWAS 进行了分析,证明了 TG 与痛风间存在因果关系,可直接导致痛风的发生,但未发现 HDL-C 与痛风间存在因果关联。GIBSON 等^[24]通过实验发现痛风患者的尿酸水平和 TG 相关,痛风较重的患者 TG 水平明显高于健康人群,这与本研究结果一致。SANDOVAL-PLATA 等^[25]通过使用英国生物标本数据库进行病例对照研究,发现血脂水平与血清尿酸盐具有相关性,进一步表明高脂血症是痛风的独立危险因素。一项前瞻性研究从中国台湾民众健康保险数据库提取数据^[26],结果发现高脂血症可促进痛风的发生、发展,并且女性肥胖会加速痛风的病情进展。

本研究揭示了高甘油三酯血症与痛风间的因果关联,这种关联可能源于以下机制:(1)高甘油三酯血症导致血流速度减慢,进而增加尿酸沉积于关节部位,不利于尿酸盐的代谢和排出;(2)高甘油三酯血症患者体内黄嘌呤氧化酶(xanthine oxidase, XO)活性明显上升,加速体内次黄嘌呤-黄嘌呤-尿酸的转化,使血尿酸生成增多^[27]。这与临床中使用黄嘌呤氧化酶抑制剂来治疗血脂代谢异常一致^[28];(3)人体的脂肪组织可将 TG 转化为游离脂肪酸,过多的游离脂肪酸可与关节中沉积的尿酸盐晶体相互作用,引发痛风^[29-30];(4)长期高血脂状态改变肠道微生物群的组成,导致微生物群多样性降低,厚壁菌门与拟杆菌门的比例增加,以及微生物群衍生的有益代谢物(如丁酸)减少,加重痛风^[31]。因此,高脂血症可能通过影响血液流变学、尿酸代谢或排泄障碍等机制来加速痛风的发生、发展^[32]。

本研究也存在一些局限性:(1)所用数据源自欧洲人群的 GWAS,研究结论是否能推广到其他人群,仍需要进一步研究证明;(2)由于 GWAS 汇总数据未提供协变量的相关信息,研究未能考虑潜在的效应修饰(例如性别、年龄等)对因果关联的影响;(3)在两样本 MR 分析中使用的暴露因素和结果研究不应涉及重叠的参与者,本研究无法估计这项研究的重叠程

度,但本研究通过使用工具($F > 10$)来最大限度地减少标本重叠带来的偏差^[33]。本研究以 IVW 法为主要分析方法,结果提示 TG 与痛风间存在因果关系,其余 4 种方法均未显示因果关联,但其得到的因果效应方向与 IVW 法一致,敏感性分析提示结果稳定可靠,未来可纳入更多样本量继续探究二者间的关联。

综上所述,本研究采用多种 MR 方法分析了 4 种脂质成分对痛风的影响,发现 TG 与痛风间存在因果关联,强调了高甘油三酯血症作为痛风的独立危险因素的重要性。这一发现将为高脂血症的相关干预措施纳入痛风的预防、治疗及预后评估提供了新视角。

参考文献

- [1] DALBETH N, GOSLING A L, GAFFO A, et al. Gout [J]. *Lancet*, 2021, 397 (10287): 1843-1855.
- [2] SCUILLER A, PASCART T, BERNARD A, et al. Gout [J]. *Rev Med Interne*, 2020, 41 (6): 396-403.
- [3] BEVIS M, BLAGOJEVIC-BUCKNALL M, MALLEN C, et al. Comorbidity clusters in people with gout: an observational cohort study with linked medical record review [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2018, 57 (8): 1358-1363.
- [4] BAJPAI R, MULLER S, MALLEN C, et al. Onset of comorbidities and flare patterns within pre-existing morbidity clusters in people with gout: 5-year primary care cohort study [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2021, 61 (1): 407-412.
- [5] BOWDEN R G, SHELMADINE B D, MOREILLON J J, et al. Effects of uric acid on lipid levels in CKD patients in a randomized controlled trial [J]. *Cardiol Res*, 2013, 4 (2): 56-63.
- [6] LIANG J, JIANG Y, HUANG Y, et al. Comorbidities and factors influencing frequent gout attacks in patients with gout: a cross-sectional study [J]. *Clin Rheumatol*, 2021, 40 (7): 2873-2880.
- [7] ZHANG M, ZHU X, WU J, et al. Prevalence of hyperuricemia among chinese adults: findings from two nationally representative cross-sectional surveys in 2015-2016 and 2018-2019 [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 791983.
- [8] AMATUCCI A J, PADNICK-SILVER L, LAMOUREAUX B, et al. Comparison between early-onset

- and common gout: a systematic literature review [J]. *Rheumatol Ther*, 2023, 10(4): 809-823.
- [9] YAVORSKA O O, BURGESS S. Mendelian randomization: an R package for performing Mendelian randomization analyses using summarized data [J]. *Int J Epidemiol*, 2017, 46(6): 1734-1739.
- [10] BOWDEN J, HOLMES M V. Meta-analysis and Mendelian randomization: a review [J]. *Res Synth Methods*, 2019, 10(4): 486-496.
- [11] WANG B, LIU D, SONG M, et al. Immunoglobulin G N-glycan, inflammation and type 2 diabetes in East Asian and European populations: a Mendelian randomization study [J]. *Mol Med*, 2022, 28(1): 114.
- [12] BOWDEN J, DAVEY SMITH G, et al. Consistent estimation in mendelian randomization with some invalid instruments using a weighted median estimator [J]. *Genet Epidemiol*, 2016, 40(4): 304-314.
- [13] BOWDEN J, DAVEY SMITH G, Burgess S. Mendelian randomization with invalid instruments: effect estimation and bias detection through Egger regression [J]. *Int J Epidemiol*, 2015, 44(2): 512-525.
- [14] BURGESS S, THOMPSON S G. Interpreting findings from Mendelian randomization using the MR-Egger method [J]. *Eur J Epidemiol*, 2017, 32(5): 377-389.
- [15] EL-TANTAWY W H, TEMRAZ A. Natural products for controlling hyperlipidemia: review [J]. *Arch Physiol Biochem*, 2019, 125(2): 128-135.
- [16] 陈曾丽, 蒋运兰, 卢宇彤, 等. 中国老年人血脂异常患病率的 meta 分析 [J]. *中国全科医学*, 2022, 25(1): 115-121.
- [17] 李慧敏, 胡瑞学, 戴泽琦, 等. 蒲参胶囊治疗高脂血症有效性和安全性的系统评价与 meta 分析 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2021, 27(21): 198-206.
- [18] LA-CRETTE J, JENKINS W, FERNANDES G, et al. First validation of the gout activity score against gout impact scale in a primary care based gout cohort [J]. *Joint Bone Spine*, 2018, 85(3): 323-325.
- [19] FATIMA T, NILSSON P M, TURESSON C, et al. The absolute risk of gout by clusters of gout-associated comorbidities and lifestyle factors-30 years follow-up of the Malmö Preventive project [J]. *Arthritis Res Ther*, 2020, 22(1): 244.
- [20] TUNG Y C, LEE M Y, WANG Y C, et al. Effect modification of hyperlipidemia and hypertension on the association between type 2 diabetes and gout [J]. *Prim Care Diabetes*, 2020, 14(6): 654-662.
- [21] LIN G L, LIN H C, LIN H L, et al. Association between statin use and the risk of gout in patients with hyperlipidemia: a population-based cohort study [J]. *Front Pharmacol*, 2023, 14: 1096999.
- [22] YU X, WANG T, HUANG S, et al. Evaluation of the causal effects of blood lipid levels on gout with summary level GWAS data: two-sample Mendelian randomization and mediation analysis [J]. *J Hum Genet*, 2021, 66(5): 465-473.
- [23] ROBINSON P C. Gout-an update of aetiology, genetics, co-morbidities and management [J]. *Maturitas*, 2018, 118: 67-73.
- [24] GIBSON T, GRAHAME R. Gout and hyperlipidaemia [J]. *Ann Rheum Dis*, 1974, 33(4): 298-303.
- [25] SANDOVAL-PLATA G, NAKAFERO G, CHAKRAVORTY M, et al. Association between serum urate, gout and comorbidities: a case-control study using data from the UK Biobank [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2021, 60(7): 3243-3251.
- [26] CHEN J H, PAN W H, HSU C C, et al. Impact of obesity and hypertriglyceridemia on gout development with or without hyperuricemia: a prospective study [J]. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2013, 65(1): 133-140.
- [27] KLISIC A, KOCIC G, KAVARIC N, et al. Body mass index is independently associated with xanthine oxidase activity in overweight/obese population [J]. *Eat Weight Disord*, 2020, 25(1): 9-15.
- [28] BAYS H E, BANACH M, CATAPANO A L, et al. Bempedoic acid safety analysis: pooled data from four phase 3 clinical trials [J]. *J Clin Lipidol*, 2020, 14(5): 649-659.
- [29] ZHANG Y, CHEN S, YUAN M, et al. Gout and diet: a comprehensive review of mechanisms and management [J]. *Nutrients*, 2022, 14(17): 3525.