

## ลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วยที่มีกรดยูริกในเลือดปกติขณะเกิดโรคเกาต์กำเริบ

### Clinical features of patients with normouricemia during acute gouty attack

ปิ่นหยอก ศรีคันสนีย์, พ.บ.\*

Pinyok Srisansanee, M.D.\*

\*กลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลสุรินทร์ อำเภอเมือง จังหวัดสุรินทร์ 32000

\*Department of Medicine, Surin Hospital, Surin, Thailand, 32000

Corresponding author. E-mail address: p.pinyok@hotmail.com

#### บทคัดย่อ

**หลักการและเหตุผล :** การวินิจฉัยโรคข้ออักเสบเฉียบพลันจากเกาต์โดยแพทย์ทั่วไปในเวชปฏิบัติจริงส่วนใหญ่ อาศัยอาการปวดข้อร่วมกับการตรวจพบภาวะกรดยูริกในเลือดสูงเป็นหลัก แต่มีผู้ป่วยโรคเกาต์ส่วนหนึ่งที่ตรวจพบระดับกรดยูริกในเลือดอยู่ในเกณฑ์ปกติขณะเกิดอาการข้ออักเสบเฉียบพลันจากเกาต์กำเริบ ทำให้แพทย์ผู้ดูแลเกิดความไม่แน่ใจในการวินิจฉัยโรคเกาต์

**วัตถุประสงค์ :** เพื่อศึกษาลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วยที่มีกรดยูริกในเลือดปกติขณะเกิดโรคเกาต์กำเริบ และปัจจัยที่มีผลต่อระดับกรดยูริกในเลือดขณะเกิดการกำเริบของโรค

**รูปแบบการศึกษา :** การศึกษาแบบย้อนหลังเชิงพรรณนา

**วิธีการศึกษา :** ทบทวนเวชระเบียนผู้ป่วยโรคเกาต์ที่เข้ารับการรักษาในหอผู้ป่วยใน ของโรงพยาบาลสุรินทร์ ระหว่างวันที่ 1 กรกฎาคม พ.ศ. 2557 ถึง 31 ธันวาคม พ.ศ. 2558 และปรึกษาอายุรแพทย์โรคข้อและรูมาติสซั่มด้วยปัญหาสงสัยข้ออักเสบเฉียบพลันจากโรคเกาต์ วินิจฉัยโรคเกาต์กำเริบโดยใช้การตรวจพบผลึกเกลือในน้ำเจาะข้อหรืออาการทางคลินิกเข้าได้กับเกณฑ์ และได้รับการตรวจวัดระดับกรดยูริกในเลือดขณะเกิดข้ออักเสบ

**ผลการศึกษา :** มีผู้ป่วยด้วยข้ออักเสบเฉียบพลันจากโรคเกาต์รวมทั้งสิ้น 147 ราย อายุเฉลี่ย (ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน) 65.3 (13.7) ปี มีระยะเวลาเป็นโรคเกาต์เฉลี่ย 5.5 (4.4) ปี เป็นเพศชาย ร้อยละ 80.3 พบผู้ป่วยมีระดับยูริกในเลือดอยู่ในเกณฑ์ปกติขณะเกิดโรคเกาต์กำเริบ ร้อยละ 27.9 โดยผู้ป่วยกลุ่มนี้ มีโรคประจำตัว โดยเฉพาะโรคไตเรื้อรังน้อยกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่มีกรดยูริกในเลือดสูงขณะเกิดโรคเกาต์กำเริบ ( $p=0.049$ ,  $p=0.027$  ตามลำดับ) อีกทั้งยังมีระดับกรดยูริกใน

เลือดก่อนเกิดเกาต์กำเริบต่ำกว่าอีกกลุ่มด้วย ( $p=0.012$ ) แต่มีจำนวนผู้ป่วยที่ได้รับยาลดกรดยูริกมาก่อนมากกว่า ( $p=0.031$ ) ภาวะทางคลินิกที่เป็นตัวกระตุ้นให้เกิดเกาต์กำเริบของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม ส่วนใหญ่ไม่แตกต่างกัน ยกเว้น การกำเริบภายหลังเกิดภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดและหรือภาวะหัวใจล้มเหลว ซึ่งพบในกลุ่มผู้ป่วยที่มีกรดยูริกในเลือดปกติขณะเกิดเกาต์กำเริบมากกว่ากลุ่มที่มีกรดยูริกในเลือดสูง ( $p=0.039$ ) กลุ่มผู้ป่วยที่มีระดับกรดยูริกในเลือดปกติ มีค่าการทำงานของไตขณะเกิดเกาต์กำเริบ ดีกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่มีระดับกรดยูริกในเลือดสูง ( $p=0.001$ ) ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์และมีผลให้ระดับกรดยูริกในเลือดอยู่ในเกณฑ์ปกติขณะเกิดเกาต์กำเริบ ได้แก่ การมีโรคไตเรื้อรังระดับ 3 ขึ้นไปตั้งแต่ก่อนเกิดเกาต์กำเริบ (OR 0.858; 95%CI 0.766=0.972) ระดับกรดยูริกในเลือดครั้งล่าสุดก่อนเกิดเกาต์กำเริบ (OR 0.997; 95%CI 0.996=0.998) โดยเฉพาะหากมีค่าสูงไม่เกิน 7 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร (OR 1.821; 95%CI 1.109-2.646) และค่าการทำงานของไตขณะเกิดเกาต์กำเริบ (OR 0.993; 95%CI 0.984-0.999) โดยเฉพาะหากมีค่าตั้งแต่ 1.3 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตรขึ้นไป (OR 0.320; 95%CI 0.211-0.657)

#### สรุป

: ความชุกของผู้ป่วยที่มีกรดยูริกในเลือดอยู่ในเกณฑ์ปกติขณะเกิดเกาต์กำเริบ ในโรงพยาบาลสุรินทร์ เท่ากับร้อยละ 27.9 การได้รับยาลดกรดยูริกอยู่ก่อนระดับกรดยูริกในเลือดก่อนเกิดเกาต์กำเริบ และค่าการทำงานของไตทั้งก่อนและขณะเกิดเกาต์กำเริบล้วนส่งผลกระทบต่อระดับกรดยูริกในขณะนั้น การใช้ระดับกรดยูริกเพื่อช่วยในการวินิจฉัยข้ออักเสบจากโรคเกาต์จึงมีข้อจำกัด ควรแปลผลด้วยความระมัดระวังโดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มีโรคไตเรื้อรังหรือได้รับยาลดกรดยูริกอยู่ก่อน

#### คำสำคัญ

: กรดยูริกในเลือดปกติ โรคเกาต์ กำเริบ

วารสารการแพทย์โรงพยาบาลศรีสะเกษ สุรินทร์ บุรีรัมย์ 2560,32(2):55-67

## ABSTRACT

- Background** : Most of the general practitioners diagnose acute gouty arthritis from acute joint pain and hyperuricemia, but in some of patients, the serum uric acid level is still normal during the attack.
- Objective** : To determine the clinical features of gouty patient with normal serum uric acid level during acute attack. Influencing factors with this condition were also evaluated.
- Study design** : Retrospective descriptive study
- Methods** : The medical records of gouty arthritis patients treated in inpatient department at Surin hospital between July 1, 2014 and December 31, 2015 were reviewed. Acute gouty attack was defined by rheumatologist based on either the presence of monosodium urate crystal in synovial fluid or clinical criteria. Serum uric acid was collected in all of the patients during acute gouty arthritis.
- Results** : One hundred and forty seven acute gouty arthritis patients were recruited with mean (SD) age and disease duration of 65.3 (13.7) years and 5.5 (4.4) years, respectively. 80.3% were male. Normal serum uric level was found in 27.9% of the patients with acute gouty attack. The normouricemic group had underlying diseases, especially chronic kidney disease and mean serum uric acid level before gouty attack lower than the hyperuricemic group ( $p=0.049$ ,  $p=0.027$ , and  $p=0.012$  respectively), but the number of previously taking urate lowering agents in normouricemic group was higher ( $p=0.031$ ). There were no significantly difference in clinical settings during gouty attack between the two groups, except post myocardial infarction or congestive heart failure that found higher in the nomouricemic group ( $p=0.039$ ). Serum creatinine level during gouty attack was also significantly lower in the normouricemia group ( $p=0.001$ ). However, using multivariable logistic regression analysis; underlying disease of CKD stage  $\geq 3$  (OR 0.858; 95%CI 0.766–0.972), serum uric acid level last time before gouty attack (OR 0.997; 95%CI 0.996–0.998), especially

≤ 7 mg/dL (OR 1.821; 95%CI 1.109-2.646), and serum creatinine during gouty attack (OR 0.993; 95%CI 0.984–0.999), especially ≥ 1.3 mg/dL (OR 0.320; 95%CI 0.211–0.657) were significantly association with normouricemia during acute attack.

**Conclusion** : The prevalence of acute gouty arthritis with normouricemia in Surin hospital was 27.9%. Previously taking urate lowering agents, the last serum uric acid level before attack and renal function were affected the serum uric acid level during acute gouty attack. Therefore, the diagnosis of acute gouty attack by using serum uric acid level should be caution, particularly in patients who having chronic kidney disease or history of taking urate lowering agents.

**Keywords** : normouricemia, gouty arthritis, acute attack

Med J Srisaket Surin Buriram Hosp 2017;32(2):55-67

## บทนำ

โรคข้ออักเสบจากเกาต์ เป็นโรคข้ออักเสบที่พบบ่อยมากในเวชปฏิบัติ<sup>(1,2)</sup> มีอุบัติการณ์แตกต่างกันไปในแต่ละกลุ่มประชากรที่ทำการศึกษา กล่าวคือ ตั้งแต่ร้อยละ 1-15.3<sup>(3)</sup> สำหรับในประเทศไทย จากการศึกษาของ WHO-ILAR COPCORD พบความชุกของโรคเกาต์ร้อยละ 0.16<sup>(4)</sup> การวินิจฉัยและการรักษาโรคอย่างมีประสิทธิภาพ สามารถช่วยให้ผู้ป่วยมีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้น และลดภาวะแทรกซ้อนทางข้อและไตลงได้<sup>(2)</sup>

การวินิจฉัยโรคข้ออักเสบจากเกาต์ที่แน่นอน (definite diagnosis) คือ การพบผลึก Monosodium urate crystal (MSU) อยู่ภายในเม็ดเลือดขาวจากการตรวจน้ำไขข้อ ซึ่งจากการศึกษาของสมาคมโรคข้อ และรูมาติสซั่มสหรัฐอเมริกา (American college of

Rheumatology: ACR) พบว่าการตรวจพบผลึก MSU ในน้ำไขข้อในผู้ป่วยโรคเกาต์ที่มีข้ออักเสบนั้น มีความไวร้อยละ 84 และมีความจำเพาะร้อยละ 100<sup>(5)</sup> ในกรณีที่ไม่พบผลึก MSU หรือไม่สามารรถทำการตรวจน้ำไขข้อได้ อาจใช้ลักษณะทางคลินิกอื่นๆ เพื่อช่วยในการวินิจฉัยโรค ได้แก่ ประวัติข้อบวมเจ็บซึ่งเกิดขึ้นทันทีทันใด และหายภายใน 2 สัปดาห์ มีข้ออักเสบข้อเดียว และมีประวัติปวดข้อหรือข้ออักเสบเป็นๆ หายๆ มาก่อน (intermittent monoarthritis) โดยเฉพาะข้อโคนนิ้วหัวแม่เท้า ตอบสนองดีต่อการรักษาด้วย colchicine มีก้อนโทฟัส (tophus) และมีกรดยูริกในเลือดสูง เป็นต้น

การวินิจฉัยโรคข้ออักเสบจากเกาต์โดยแพทย์ทั่วไปในเวชปฏิบัติจริงส่วนใหญ่มักใช้ลักษณะทางคลินิกร่วมกับการตรวจพบกรดยูริกในเลือดสูงเป็นหลัก เนื่องจากสามารถทำได้

ไม่ยุ่งยาก ง่ายที่สุด เมื่อพบว่ากรดยูริกของผู้ป่วยที่สงสัยโรคข้ออักเสบเฉียบพลันจากเกาต์นั้นอยู่ในเกณฑ์ปกติหรือต่ำ แพทย์ผู้ดูแลส่วนใหญ่มักเกิดความลังเลไม่แน่ใจในการวินิจฉัยหรือตัด (role out) โรคเกาต์ออก ทำให้ผู้ป่วยไม่ได้รับการรักษาที่ถูกต้องหรือได้รับล่าช้า ทั้งๆ ที่ลักษณะทางคลินิกอื่นๆ เข้าได้กับโรคเกาต์

## วัตถุประสงค์

เพื่อศึกษาความแตกต่างของลักษณะทางคลินิกต่างๆ ในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบจากเกาต์ระหว่างกลุ่มที่มีกรดยูริกในเลือดอยู่ในเกณฑ์ปกติ (normouricemia) กลุ่มที่มีกรดยูริกในเลือดสูง (hyperuricemia) ขณะเกิดโรคเกาต์กำเริบและปัจจัยที่มีผลต่อระดับกรดยูริกในเลือดขณะเกิดเกาต์กำเริบ

## วิธีการศึกษา

เป็นการศึกษาข้อมูลย้อนหลัง ในผู้ป่วยที่สงสัยปัญหาข้ออักเสบเฉียบพลันจากโรคเกาต์ และได้ปรึกษาให้อายุรแพทย์โรคข้อและรูมาติสซั่ม ร่วมดูแลขณะเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลสุรินทร์ ทั้งในและนอกแผนกอายุรกรรม ระหว่างวันที่ 1 กรกฎาคม พ.ศ. 2557 จนถึงวันที่ 31 ธันวาคม พ.ศ. 2558 เกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วยเข้าศึกษา ได้แก่

1. อายุมากกว่า 15 ปี
2. ได้รับการวินิจฉัยภาวะข้ออักเสบเฉียบพลันจากโรคเกาต์โดยใช้การตรวจพบผลึก

เกลือ MSU จากการตรวจวิเคราะห์น้ำไขข้อเป็นหลัก ในกรณีที่ไม่ได้เจาะข้อจะใช้ลักษณะทางคลินิกตามเกณฑ์การวินิจฉัยโรคเกาต์จากสมาคมโรคข้อและรูมาติสซั่มของประเทศสหรัฐอเมริกา ปี ค.ศ.1977<sup>(5)</sup>

3. ได้รับการตรวจวัดระดับกรดยูริกในเลือดขณะมีข้ออักเสบเฉียบพลัน โดยภาวะกรดยูริกในเลือดปกติ (normouricemia) หมายถึงมีระดับกรดยูริกในเลือดน้อยกว่าหรือเท่ากับ 7 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตรในเพศชาย และน้อยกว่าหรือเท่ากับ 6 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตรในเพศหญิง<sup>(2)</sup> โดยทำตรวจสอบและเก็บข้อมูลจากเวชระเบียนผู้ป่วย ทั้งข้อมูลพื้นฐานทั่วไป โรคประจำตัว การรักษาที่ได้รับมาก่อน ลักษณะทางคลินิกขณะเกิดข้ออักเสบเฉียบพลันจากโรคเกาต์ ผลการตรวจเลือด การตรวจวิเคราะห์น้ำไขข้อ และภาพรังสีเพื่อช่วยในการวินิจฉัย

การวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติ ใช้สถิติเชิงพรรณนาในการอธิบายลักษณะประชากร นำเสนอเป็นความถี่ ร้อยละ ค่าเฉลี่ย ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานและค่าต่ำสุด-สูงสุด (พิสัย) ใช้สถิติเชิงอนุมานในการศึกษาความแตกต่างของลักษณะทางคลินิกระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่มีกรดยูริกในเลือดปกติกับกลุ่มผู้ป่วยที่มีกรดยูริกในเลือดสูง โดยใช้ Chi-square test, Fisher's exact test และ Mann-Whitney U test รวมทั้งใช้ logistic regression analysis ในการวิเคราะห์ความสัมพันธ์ของปัจจัยที่มีผลต่อระดับกรดยูริกในเลือดขณะเกิดโรคเกาต์กำเริบ หากค่า  $p < 0.05$  ถือว่ามีนัยสำคัญทางสถิติ

## ผลการศึกษา

จากการศึกษา มีผู้ป่วยด้วยข้ออักเสบเฉียบพลันจากโรคเกาต์ที่ครบตามเกณฑ์ 147 ราย ข้อมูลพื้นฐานของลักษณะประชากรที่ศึกษา (ตารางที่ 1) เมื่อจำแนกตามเพศ พบว่าเพศชายมีอายุเฉลี่ยขณะเกิดโรคเกาต์กำเริบเท่ากับ 62.8 (14.0) ปี (พิสัย 21.7-89.2) ซึ่งน้อยกว่าเพศหญิงที่มีอายุเฉลี่ยขณะเกิดโรคเกาต์กำเริบ เท่ากับ 75.7(6.1) ปี (พิสัย 61.2-87.5) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p < 0.001$ ) พบผู้ป่วยที่มีกรดยูริกในเลือดอยู่ในเกณฑ์ปกติขณะเกิดโรคเกาต์กำเริบ 41 ราย คิดเป็นร้อยละ 27.9 พบว่า กลุ่มผู้ป่วยที่มีกรดยูริกในเลือดอยู่ในเกณฑ์ปกติขณะเกิดโรคเกาต์กำเริบ มีโรคประจำตัวอยู่เดิม โดยเฉพาะโรคไตเรื้อรังน้อยกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่มีกรดยูริกในเลือดสูงขณะเกิดโรคเกาต์กำเริบ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ นอกจากนี้ ยังพบว่ากลุ่มที่มีกรดยูริกในเลือดอยู่ในเกณฑ์ปกติขณะเกิดโรคเกาต์กำเริบ มีจำนวนผู้ป่วยที่ได้รับยาลดกรดยูริกมาก่อนมากกว่า อีกทั้งยังมีระดับกรดยูริกในเลือดก่อนเกิดโรคเกาต์กำเริบต่ำกว่ากลุ่มที่มีกรดยูริกในเลือดสูงขณะเกิดโรคเกาต์กำเริบ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติด้วย ส่วนข้อมูลพื้นฐานอื่นๆ ได้แก่ เพศ อายุ การสูบบุหรี่ การดื่มสุรา การได้รับการวินิจฉัยโรคเกาต์มาก่อน ระยะเวลาเป็นโรคเกาต์ และการได้รับยาขับปัสสาวะอยู่ก่อนนั้น ไม่มีความแตกต่างกันระหว่างผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม

ลักษณะทางคลินิกและผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการขณะเกิดโรคเกาต์กำเริบของประชากรที่ศึกษา (ตารางที่ 2) เมื่อเปรียบเทียบความแตกต่างระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่มีกรดยูริกในเลือดปกติกับกลุ่มที่มีกรดยูริกในเลือดสูงขณะเกิดโรคเกาต์กำเริบ พบว่า ไม่มีความแตกต่างกันทั้งระยะเวลาของการเกิดข้ออักเสบ จำนวนข้อและตำแหน่งของข้อที่เกิดการอักเสบ การตรวจพบก้อน tophi การมีไข้ และระยะของเกาต์ที่กำเริบในครั้งนี้นี้ ส่วนภาวะทางคลินิกที่เป็นตัวกระตุ้นให้เกิดโรคเกาต์กำเริบของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มพบว่า ไม่แตกต่างกัน ยกเว้น ภายหลังจากเกิดภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดและหรือภาวะหัวใจล้มเหลว ซึ่งพบว่าเป็นตัวกระตุ้นสำคัญในกลุ่มผู้ป่วยที่มีกรดยูริกในเลือดปกติขณะเกิดโรคเกาต์กำเริบ แตกต่างจากกลุ่มที่มีกรดยูริกในเลือดสูงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเปรียบเทียบผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการพบว่าผู้ป่วยที่มีระดับกรดยูริกในเลือดปกติขณะเกิดโรคเกาต์กำเริบ มีค่าการทำงานของไต (serum-creatinine) ต่ำกว่าผู้ป่วยที่มีระดับกรดยูริกในเลือดสูงขณะเกิดโรคเกาต์กำเริบอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ส่วนผลการตรวจวิเคราะห์น้ำไขข้อ และการตรวจหาการทำลายข้อจากภาพรังสีนั้น ไม่มีความแตกต่างกัน

**ตารางที่ 1** แสดงข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยข้ออักเสบจากโรคเกาต์ จำแนกกลุ่มตามระดับกรดยูริกในเลือดขณะเกิดเกาต์กำเริบ

	Total (n=147)(%) or mean ± SD (range)	Normouricemia (n=41)(%) or mean ± SD (range)	Hyperuricemia (n=106)(%) or mean ± SD (range)	p-value
เพศชาย	118 (80.3)	37 (90.2)	81 (76.4)	0.059
อายุ (ปี)	65.3 ± 13.7 (21.7-89.2)	67.6 ± 12.5 (43.2-89.2)	64.4 ± 14.6 (21.7-88.4)	0.330
สูบบุหรี่	49 (33.3)	12 (29.3)	37 (34.9)	0.964
ดื่มสุรา	66 (44.9)	12 (41.5)	37 (46.2)	0.695
มีโรคประจำตัว	122 (83.0)	30 (73.2)	92 (86.8)	0.049*
Hypertension	78 (53.1)	24 (58.5)	54 (50.9)	0.463
Diabetes mellitus	28 (19.0)	9 (22.0)	19 (17.9)	0.641
Dyslipidemia	23 (15.6)	10 (24.4)	13 (12.3)	0.080
Renal calculi	21 (14.3)	3 (7.3)	18 (17.0)	0.189
Ischemic heart disease	11 (7.5)	5 (12.2)	6 (5.7)	0.181
Ischemic stroke	9 (6.1)	5 (12.2)	4 (3.8)	0.116
Chronic kidney disease (≥Stage 2)	126 (85.7)	34 (82.9)	92 (86.8)	0.027*
ได้รับการวินิจฉัยโรคเกาต์มาก่อน	126 (85.7)	38 (92.7)	88 (83.0)	0.189
ระยะเวลาเป็นโรคเกาต์ (ปี)(n=118)	5.5 ± 4.4 (0.1-20.0)	5.6 ± 4.1 (0.3-19.0)	5.5 ± 4.5 (0.1-20.0)	0.599
ได้รับยาลดกรดยูริกอยู่ก่อน	42 (28.6)	17 (41.5)	25 (23.6)	0.031*
ได้รับยาขับปัสสาวะอยู่	18 (12.2)	7 (17.1)	11 (10.4)	0.273
ระดับกรดยูริกในเลือดครั้งล่าสุด ก่อนเกาต์กำเริบ (mg/dL)(n=60)	8.4 ± 2.2 (3.9-17.4)	7.4 ± 1.8 (3.9-10.6)	9.0 ± 2.2 (4.5-17.4)	0.012*

\*p-value <0.05 ถือว่ามีนัยสำคัญทางสถิติ

**ตารางที่ 2** แสดงลักษณะทางคลินิกและผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการขณะเกิดข้ออักเสบเฉียบพลันจากโรคเกาต์จำแนกกลุ่มตามระดับกรดยูริกในเลือดขณะเกิดเกาต์กำเริบ

	Total (n=147)(%) or mean $\pm$ SD (range)	Normouricemia (n=41)(%) or mean $\pm$ SD (range)	Hyperuricemia (n=106)(%) or mean $\pm$ SD (range)	p-value
ระยะเวลาปวดข้อจนมาโรงพยาบาล หรือได้รับรักษา (วัน)	3.3 $\pm$ 2.5 (0.0-14.0)	3.6 $\pm$ 2.9 (0.0-11.0)	3.2 $\pm$ 2.3 (0.0-14.0)	0.383
Clinical setting during gout attack	91 (61.9)	25 (61.0)	66 (62.3)	0.885
Sepsis	55 (37.4)	19 (46.3)	36 (34.0)	0.164
Septic shock & Hypovolemia shock	6 (4.1)	1 (2.4)	5 (4.7)	1.000
Hypoxemia	3 (2.0)	0 (0.0)	3 (2.5)	0.560
Post myocardial infarction/ Congestive heart failure	8 (5.4)	5 (12.2)	3 (2.8)	0.039*
Acute kidney injury	38 (25.9)	6 (14.6)	32 (30.2)	0.061
Post-operative period	12 (8.2)	3 (7.3)	9 (8.5)	0.816
Gastrointestinal bleeding	9 (6.1)	2 (4.9)	7 (6.6)	0.696
NPO period	15 (10.2)	5 (12.2)	10 (9.4)	0.762
Off colchicine	24 (16.3)	6 (14.6)	18 (17.0)	0.730
Off urate lowering agent within 1 week	8 (5.4)	4 (9.8)	4 (3.8)	0.219
Urate lowering agent initiation within <1 week)	10 (6.8)	2 (4.9)	8 (7.6)	0.726
จำนวนข้อที่เป็นขณะเกิดเกาต์กำเริบ				0.708
Monoarthritis	29 (19.7)	7 (17.1)	22 (20.8)	
Oligoarthritis	50 (34.0)	16 (39.0)	34 (32.1)	
Polyarthritis	68 (46.3)	18 (43.9)	50 (47.2)	
ตำแหน่งข้อที่เป็น				
Lower joints	146 (99.3)	41 (100.0)	105 (99.1)	0.533
Upper joints	54 (36.7)	13 (31.7)	41 (38.7)	0.492
ตรวจพบก้อน tophi	62 (42.2)	16 (39.0)	46 (43.4)	0.630
มีไข้	110 (74.8)	32 (78.0)	78 (73.6)	0.576
การวินิจฉัยระยะของโรคเกาต์กำเริบ (stage of disease) ในครั้งนี้				0.359
First gouty arthritis	15 (10.2)	2 (4.9)	13 (12.3)	
Recurrent gouty arthritis	63 (42.9)	20 (48.8)	43 (40.6)	
Chronic tophaceous gout	69 (46.9)	19 (46.3)	50 (47.2)	
Serum creatinine (mg/dL)	2.1 $\pm$ 2.1 (0.7-16.8)	1.4 $\pm$ 0.5 (0.7-2.9)	2.4 $\pm$ 2.4 (0.7-16.8)	0.001*
Serum uric acid (mg/dL)	8.5 $\pm$ 2.6 (3.4-18.8)	5.5 $\pm$ 1.0 (3.4-7.0)	9.6 $\pm$ 2.1 (6.1-18.8)	<0.001*
Synovial fluid analysis	88 (59.9)	22 (53.7)	66 (62.3)	0.340
WBC (cell/mm <sup>3</sup> )	15177 $\pm$ 16125	19100 $\pm$ 16354	13955 $\pm$ 15991	0.495
% Polymorphonuclear (PMN)	88.9 $\pm$ 16.5	91.5 $\pm$ 9.0	88.1 $\pm$ 18.2	0.132
พบการทำลายข้อ (Punch out lesion) จากภาพรังสีของมือหรือเท้า (n =50)	24 (48.0)	7 (53.8)	17 (45.9)	0.751

\*p-value <0.05 ถือว่ามีนัยสำคัญทางสถิติ

เมื่อวิเคราะห์หาปัจจัยที่มีผลต่อระดับกรดยูริกในเลือดปกติขณะเกิดภาวะไตกำเริบ โดยใช้ logistic regression analysis (ตารางที่ 3) พบปัจจัยที่มีความสัมพันธ์และมีผลเพิ่มโอกาสการตรวจพบระดับกรดยูริกในเลือดอยู่ในเกณฑ์ปกติ ขณะเกิดภาวะไตกำเริบ ได้แก่ ระดับกรดยูริกในเลือดครั้งล่าสุดก่อนเกิดภาวะไตกำเริบ โดยเฉพาะหากมีค่าไม่เกิน 7 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร (ซึ่งถือว่าปกติอยู่เดิม) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ส่วนปัจจัยที่มีผลลดโอกาสการตรวจพบระดับกรดยูริกอยู่ในเกณฑ์ปกติ (เพิ่มโอกาสการเกิดกรดยูริกในเลือดสูง)

ขณะเกิดภาวะไตกำเริบอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ได้แก่การมีโรคไตเรื้อรังระดับ 3 ขึ้นไปตั้งแต่ก่อนเกิดภาวะไตกำเริบและค่าการทำงานของไตขณะเกิดภาวะไตกำเริบโดยเฉพาะหากมีค่าตั้งแต่ 1.3 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตรขึ้นไป ส่วนการมีโรคประจำตัว การได้รับยาลดกรดยูริกอยู่ก่อน และการเกิดภาวะไตกำเริบตามหลังภาวะหัวใจเลือดเลือดและหรือภาวะหัวใจล้มเหลว นั้น พบว่ามีความสัมพันธ์กับระดับกรดยูริกในเลือดปกติขณะเกิดภาวะไตกำเริบ แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ

**ตารางที่ 3** แสดงปัจจัยที่มีผลทำให้ระดับกรดยูริกในเลือดอยู่ในเกณฑ์ปกติขณะเกิดภาวะไตกำเริบ

	Adjusted OR	95% CI	p-value
มีโรคประจำตัว	1.024	0.382-1.967	0.590
มีโรคไตเรื้อรังระดับ 3 ขึ้นไปก่อนกำเริบ	0.858	0.766-0.972	0.019*
ได้รับยาลดกรดยูริกอยู่ก่อน	2.132	0.821-3.284	0.092
ระดับกรดยูริกในเลือดครั้งล่าสุดก่อนกำเริบ	0.997	0.996-0.998	0.018*
กรดยูริกในเลือดครั้งสุดท้ายก่อนกำเริบ $\leq 7$ mg/dL	1.821	1.109-2.646	0.011*
การกำเริบหลังภาวะ myocardial infarction/ congestive heart failure	1.935	0.175-4.642	0.204
ค่าการทำงานของไตขณะเกิดภาวะไตกำเริบ	0.993	0.984-0.999	0.019*
ค่าการทำงานของไตขณะเกิดภาวะไตกำเริบ $\geq 1.3$ mg/dL	0.320	0.211-0.657	0.000*

\*p-value <0.05 ถือว่ามีนัยสำคัญทางสถิติ

## วิจารณ์

จากการศึกษานี้ช่วยสนับสนุนว่า การตรวจพบกรดยูริกในเลือดปกติในผู้ป่วยที่มีอาการปวดข้อเฉียบพลัน ก็ไม่ได้เป็นข้อคัดค้าน (exclusion) ในการวินิจฉัยโรคเกาต์ ข้อมูลจาก

หลายการศึกษาในต่างประเทศพบว่า อุบัติการณ์การตรวจพบภาวะกรดยูริกในเลือดปกติในผู้ป่วยโรคเกาต์ที่มีข้ออักเสบเฉียบพลันนั้น อยู่ระหว่างร้อยละ 12-49<sup>(6-9)</sup> ส่วนในการศึกษานี้ พบผู้ป่วยโรคเกาต์ที่มีกรดยูริกในเลือดอยู่ในเกณฑ์ปกติ

ขณะเกิดเกาต์กำเริบในโรงพยาบาลสุรินทร์ ร้อยละ 27.9 ซึ่งแตกต่างจากการศึกษาอื่นๆ ในต่างประเทศ ส่วนหนึ่งอาจเป็นเพราะแต่ละการศึกษาใช้คำจำกัดความของภาวะกรดยูริกในเลือดปกติไม่เหมือนกัน

จากการศึกษานี้ พบว่า ลักษณะทางคลินิกที่มีความแตกต่างกันระหว่างกลุ่มผู้ป่วยโรคเกาต์ที่มีกรดยูริกในเลือดปกติกับกลุ่มที่มีกรดยูริกในเลือดสูงขณะเกิดเกาต์กำเริบ ได้แก่ การมีโรคประจำตัว โดยเฉพาะโรคไตเรื้อรัง ระดับกรดยูริกในเลือดครั้งล่าสุดก่อนเกิดการกำเริบ การกำเริบภายหลังมีภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดและหรือภาวะหัวใจล้มเหลว และค่าการทำงานของไตขณะเกิดเกาต์กำเริบ โดยกลุ่มผู้ป่วยที่มีกรดยูริกในเลือดปกติขณะเกิดเกาต์กำเริบมีโรคประจำตัว โดยเฉพาะโรคไตเรื้อรัง และมีระดับกรดยูริกในเลือดก่อนเกิดการกำเริบน้อยกว่ากลุ่มที่มียูริกในเลือดสูงขณะเกิดเกาต์กำเริบ รวมทั้งยังพบว่า กลุ่มแรกมีสัดส่วนของผู้ป่วยที่เกิดการกำเริบตามหลังภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดและหรือภาวะหัวใจล้มเหลวมากกว่า และมีค่าการทำงานของไตขณะเกิดการกำเริบดีกว่ากลุ่มหลังด้วย ส่วนลักษณะทางคลินิกอื่นๆ ไม่แตกต่างกัน เมื่อเปรียบเทียบกับการศึกษาของ Park Y-B และคณะ<sup>(8)</sup> พบว่า กลุ่มที่มีระดับยูริกในเลือดปกติขณะเกิดเกาต์กำเริบมีค่าการทำงานของไตดีกว่ากลุ่มที่มียูริกในเลือดสูงขณะเกิดเกาต์กำเริบซึ่งสอดคล้องกับการศึกษานี้ แต่ Park Y-B และคณะ<sup>(8)</sup> ยังพบว่า กลุ่มที่มีระดับยูริกในเลือดปกติขณะเกิดเกาต์กำเริบนั้นมีอายุเฉลี่ยมากกว่า และพบก้อน tophi น้อยกว่ากลุ่มที่มียูริกในเลือดสูงอีกด้วย ซึ่งในการศึกษานี้กลับพบว่าไม่มีความแตกต่างกัน สาเหตุ

อาจเป็นเพราะผู้ป่วยในการศึกษานี้มีระยะเวลาเป็นโรคค่อนข้างนาน เฉลี่ย 5.5 (4.4) ปี และไม่แตกต่างกันระหว่างผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม ส่วนการศึกษาของ Park Y-B และคณะ<sup>(8)</sup> นั้นพบว่า กลุ่มที่มีระดับยูริกในเลือดปกติขณะเกิดเกาต์กำเริบมีระยะเวลาเป็นโรคเฉลี่ย 2.7(3.0) ปี ซึ่งน้อยกว่ากลุ่มที่มีกรดยูริกในเลือดสูงที่มีระยะเวลาเป็นโรคเกาต์เฉลี่ย 4.5 (5.5) ปี อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ จึงทำให้กลุ่มแรกมีโอกาสพบก้อน tophi น้อยกว่า

การศึกษานี้ พบว่า ปัจจัยที่ลดโอกาสการเกิดภาวะกรดยูริกในเลือดปกติขณะเกิดเกาต์กำเริบ คือ การมีโรคไตเรื้อรังระดับ 3 ขึ้นไปตั้งแต่ก่อนเกิดเกาต์กำเริบ และค่าการทำงานของไตขณะเกิดเกาต์กำเริบที่ไม่ดีโดยเฉพาะหาก  $\geq 1.3$  มิลลิกรัม/เดซิลิตร ทั้งนี้เพราะไตเป็นอวัยวะหลักในการขับกรดยูริกออกจากร่างกาย หากมีโรคไตเรื้อรังอยู่ก่อน หรือมีการทำงานของไตที่แย่ง ย่อมทำให้มีการขับกรดยูริกออกจากร่างกายลดลง ส่งผลให้กรดยูริกในเลือดสูงขึ้น<sup>(10-11)</sup> นอกจากนี้ ยังพบว่า ระดับกรดยูริกเดิมก่อนเกิดเกาต์กำเริบมีความสัมพันธ์แบบผกผันกับการเกิดภาวะกรดยูริกในเลือดปกติขณะเกิดเกาต์กำเริบด้วย กล่าวคือ หากผู้ป่วยมีระดับกรดยูริกในเลือดสูงตั้งแต่ก่อนเกิดการกำเริบ โอกาสที่จะพบกรดยูริกในเลือดปกติขณะเกิดเกาต์กำเริบย่อมลดลง แต่หากผู้ป่วยมีกรดยูริกในเลือดเป็นปกติหรือต่ำอยู่เดิม (ไม่เกิน 7 มิลลิกรัม/เดซิลิตร) จะมีโอกาสพบภาวะกรดยูริกในเลือดปกติมากขึ้นเมื่อเกิดเกาต์กำเริบ การศึกษานี้ยังพบว่า กลุ่มผู้ป่วยที่มีกรดยูริกในเลือดปกติได้รับยาลดกรดยูริกอยู่ก่อนมากกว่ากลุ่มที่มีกรดยูริกในเลือดสูงขณะเกิดเกาต์กำเริบอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งสอดคล้องกับ

ผลการศึกษาของ Schlesinger N และคณะ<sup>(7)</sup> ที่พบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา allopurinol อยู่ก่อนมีระดับกรดยูริกในเลือดเฉลี่ยขณะเกิดเกาต์กำเริบ (ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน) อยู่ที่ 7.2 (2.2) มิลลิกรัม/เดซิลิตร ซึ่งต่ำกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับยา allopurinol อยู่ก่อน ที่มีระดับกรดยูริกในเลือดเฉลี่ย 8.5 (2.1) มิลลิกรัม/เดซิลิตร อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p < 0.001$ ) อย่างไรก็ตาม เมื่อวิเคราะห์หาปัจจัยที่มีผลต่อภาวะกรดยูริกในเลือดปกติ กลับพบว่า การได้รับยาลดกรดยูริกอยู่ก่อนมีความสัมพันธ์กับภาวะนี้ แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ อาจเป็นเพราะจำนวนผู้ป่วยที่นำมาศึกษาไม่มากพอ อีกทั้งไม่ได้ศึกษาถึงระยะเวลาที่ได้รับยาลดกรดยูริกอยู่ก่อนว่านานเพียงใด และผู้ป่วยเหล่านี้กินยาอย่างสม่ำเสมอ (compliance) หรือไม่ ซึ่งสามารถส่งผลกระทบต่อระดับกรดยูริกในเลือดที่แท้จริงได้

การศึกษานี้ยังพบว่า การเกิดเกาต์กำเริบตามหลังภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดและหรือภาวะหัวใจล้มเหลว มีโอกาสพบภาวะกรดยูริกในเลือดปกติในขณะนั้นได้มากขึ้น แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ อย่างไรก็ตาม ผลการศึกษานี้ไม่สอดคล้องกับข้อมูลส่วนใหญ่ในปัจจุบันที่พบว่าภาวะกรดยูริกในเลือดสูงมีความสัมพันธ์และเป็นปัจจัยเสี่ยงสำคัญต่อการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจ (coronary artery disease) ทั้งในภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดและภาวะหัวใจล้มเหลว รวมทั้งเพิ่มอัตราการตายในผู้ป่วยเหล่านี้ด้วย<sup>(12-14)</sup> มีหลายข้อสันนิษฐานที่อธิบายการเกิดภาวะกรดยูริกสูงในผู้ป่วยเหล่านี้ เช่น ในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจล้มเหลวอย่างรุนแรง (decompensated severe heart failure) จะทำให้เลือดไปเลี้ยงไตลดลง การกรองและขับกรดยูริกที่ไตจึงลดลงไปด้วย<sup>(15)</sup> นอกจากนี้ยังเชื่อว่า มีการสังเคราะห์

สารพิวรีนมากขึ้นจากเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจที่ตายหรือขาดเลือด มีการกระตุ้นเอนไซม์ xanthine oxidase ให้ทำงานมากขึ้น จึงเกิดกรดยูริกในเลือดสูงขึ้น<sup>(16-17)</sup> สาเหตุที่ทำให้ผลการศึกษานี้ขัดแย้งกันกับข้อมูลข้างต้น อาจเป็นเพราะผู้ป่วยที่เกิดภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดและหรือหัวใจล้มเหลวในการศึกษานี้ส่วนใหญ่ (5 ใน 8 รายหรือร้อยละ 62.5) ได้รับยาลดกรดยูริกอยู่ก่อน โดยมีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ระหว่างกลุ่มที่ไม่ได้รับยา ( $p = 0.043$ ) นั่นคือ น่าจะเป็นผลมาจากการได้รับยาลดกรดยูริกอยู่เดิมนั่นเอง

สาเหตุที่ทำให้กรดยูริกในเลือดอยู่ในเกณฑ์ปกติขณะเกิดเกาต์กำเริบ มีหลายสาเหตุส่วนหนึ่งเชื่อว่าเป็นผลจากการกระตุ้นต่อมหมวกไตขณะเกาต์กำเริบ ทำให้มีการหลั่ง adrenocorticotrophic hormone (ACTH) ซึ่งมีฤทธิ์เร่งการขับกรดยูริกออกทางไต (uricosuric effect)<sup>(18)</sup> นอกจากนี้ ยังเชื่อว่า เป็นผลของ interleukin-6 (IL-6) ที่หลั่งออกมาขณะเกิดข้ออักเสบด้วย<sup>(9,19)</sup>

การศึกษานี้ยังมีข้อจำกัด คือเป็นการศึกษาย้อนหลังจึงไม่อาจหาข้อมูลบางส่วนมาได้ เช่นระยะเวลาที่ได้รับยาลดกรดยูริกอยู่เดิมก่อนเกิดเกาต์กำเริบ และความสม่ำเสมอในการกินยาของผู้ป่วย ทำให้ไม่สามารถแสดงความสัมพันธ์ระหว่างการได้รับยาลดกรดยูริกอยู่ก่อนกับระดับกรดยูริกขณะเกิดเกาต์กำเริบได้อย่างชัดเจน อีกทั้งไม่สามารถติดตามระดับกรดยูริกในเลือดหลังจากพ้นช่วงที่เกิดเกาต์กำเริบไปแล้วเพื่อศึกษาถึงระดับกรดยูริกในเลือดที่จะกลับมาสูงขึ้นและเชื่อถือได้มากกว่า ตามคำแนะนำล่าสุดของสมาคมโรคข้อและรูมาติสซั่มของประเทศสหรัฐอเมริกาและทวีปยุโรป<sup>(20)</sup> ซึ่งควรทำการศึกษาต่อไป

## สรุป

ความชุกของผู้ป่วยที่มีกรดยูริกในเลือดอยู่ในเกณฑ์ปกติขณะเกิดโรคเกาต์กำเริบในโรงพยาบาลสุรินทร์ เท่ากับร้อยละ 27.9 ลักษณะทางคลินิกที่แตกต่างกันระหว่างกลุ่มผู้ป่วยโรคเกาต์ที่มีกรดยูริกในเลือดปกติกับกลุ่มที่มีกรดยูริกในเลือดสูงขณะเกิดโรคเกาต์กำเริบ ได้แก่ การมีโรคประจำตัว โดยเฉพาะโรคไตเรื้อรัง การได้รับยาลดกรดยูริกอยู่เดิม ระดับกรดยูริกในเลือดครั้งล่าสุดก่อนเกิดการกำเริบ การกำเริบภายหลังมีภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดและหรือภาวะหัวใจล้มเหลว และค่าการทำงานของไตขณะเกิดโรคเกาต์กำเริบ ปัจจัยที่มีผลทำให้ระดับกรดยูริกในเลือดอยู่ในเกณฑ์ปกติขณะเกิดโรคเกาต์กำเริบ ได้แก่ การไม่เป็นโรคไตเรื้อรัง หรือเป็นโรคไตเรื้อรังน้อยกว่าระยะ 3 การมีกรดยูริกในเลือดเป็นปกติ (ไม่เกิน 7 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร) ตั้งแต่ก่อนเกิดโรคเกาต์กำเริบ และการมีค่าการทำงานของไตน้อยกว่า 1.3 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตรขณะเกิดโรคเกาต์กำเริบ ดังนั้น การใช้ระดับกรดยูริกในเลือดขณะเกิดข้ออักเสบเฉียบพลันเพื่อช่วยในการวินิจฉัยโรคเกาต์จึงมีข้อจำกัด ควรแปลผลด้วยความระมัดระวัง โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่ได้รับยาลดกรดยูริกอยู่ก่อนหรือมีโรคไตเรื้อรัง และควรใช้ควบคู่ไปกับการประเมินลักษณะทางคลินิกอื่นๆ รวมทั้งการตรวจวิเคราะห์น้ำไขข้อ (ถ้าสามารถทำได้) เสมอ

## เอกสารอ้างอิง

1. Rosenthal AK, Isenberg DA, Maddison PJ, Woo P, Glass D, Breedveld FC, eds. Crystal arthropathies: Gout. In: Oxford Textbook of Rheumatology. 3<sup>rd</sup> ed. London: Oxford University Press; p. 1118–33.
2. Burns CM, Wortmann RL. Chapter 95: Clinical feature and Treatment of Gout. In: Kelly's textbook of Rheumatology. 9<sup>th</sup> ed. Philadelphia; p. 1554-75.
3. Mikuls TR, Saag KG. New insights into gout epidemiology. Curr Opin Rheumatol. 2006 Mar;18(2):199–203.
4. Chaiamnuay P, Darmawan J, Muirden KD, Assawatanabodee P. Epidemiology of rheumatic disease in rural Thailand: a WHO-ILAR COPCORD study. Community Oriented Programme for the Control of Rheumatic Disease. J Rheumatol. 1998 Jul;25(7):1382–7.
5. Wallace SL, Robinson H, Masi AT, Decker JL, McCarty DJ, Yü TF. Preliminary criteria for the classification of the acute arthritis of primary gout. Arthritis Rheum. 1977 Apr;20(3):895–900.
6. Logan JA, Morrison E, McGill PE. Serum uric acid in acute gout. Ann Rheum Dis. 1997 Nov;56(11):696–7.
7. Schlesinger N, Norquist JM, Watson DJ. Serum urate during acute gout. J Rheumatol. 2009 Jun;36(6):1287–9.

8. Park Y-B, Park Y-S, Lee S-C, Yoon S-J, Lee S-K. Clinical analysis of gouty patients with normouricaemia at diagnosis. *Ann Rheum Dis*. 2003 Jan;62(1):90–2.
9. Urano W, Yamanaka H, Tsutani H, Nakajima H, Matsuda Y, Taniguchi A, et al. The inflammatory process in the mechanism of decreased serum uric acid concentrations during acute gouty arthritis. *J Rheumatol*. 2002 Sep;29(9):1950–3.
10. Roch-Ramel F, Guisan B. Renal Transport of Urate in Humans. *News Physiol Sci Int J Physiol Prod Jointly Int Union Physiol Sci Am Physiol Soc*. 1999 Apr;14:80–4.
11. So A, Thorens B. Uric acid transport and disease. *J Clin Invest*. 2010 Jun;120(6):1791–9.
12. Fang J, Alderman MH. Serum uric acid and cardiovascular mortality the NHANES I epidemiologic follow-up study, 1971-1992. *National Health and Nutrition Examination Survey*. *JAMA*. 2000 May 10;283(18):2404–10.
13. Wang H, Jacobs DR, Gaffo AL, Gross MD, Goff DC, Carr JJ. Serum Urate and Incident Cardiovascular Disease: The Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) Study. *PLoS One*. 2015;10(9):e0138067.
14. Wu AH, Gladden JD, Ahmed M, Ahmed A, Filippatos G. Relation of serum uric acid to cardiovascular disease. *Int J Cardiol*. 2016 Jun 15;213:4–7.
15. Ochiai ME, Barretto ACP, Oliveira MT, Munhoz RT, Morgado PC, Ramires JAF. Uric acid renal excretion and renal insufficiency in decompensated severe heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2005 Jun;7(4):468–74.
16. Doehner W, Jankowska EA, Springer J, Lainscak M, Anker SD. Uric acid and xanthine oxidase in heart failure - Emerging data and therapeutic implications. *Int J Cardiol*. 2016 Jun 15;213:15–9.
17. Doehner W, Anker SD. Uric acid in chronic heart failure. *Semin Nephrol*. 2005 Jan;25(1):61–6.
18. N. Lawrence Edwards. Gout A. Clinical features. In: John H. Klippel, John H. Stone, Leslie J. Crofford, Patience H. White, editor. *Primer on the Rheumatologic disease*. 13<sup>th</sup> ed. New York, USA: Springer Science + Business Media;
19. Tsutani H, Yoshio N, Ueda T. Interleukin 6 reduces serum urate concentrations. *J Rheumatol*. 2000 Feb;27(2):554.
20. Neogi T, Jansen TLTA, Dalbeth N, Fransen J, Schumacher HR, Berendsen D, et al. 2015 Gout classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis*. 2015 Oct;74(10):1789–98.