



โรคเกาต์และโรคหัวใจ

สมชาย เอื้อรัตนวงศ์ พ.บ., วว. อายุรศาสตร์, วว. อายุรศาสตร์โรคข้อและรูมาติสซั่ม, อว.เวชศาสตร์ครอบครัว^{1*}

¹ หน่วยโรคข้อและรูมาติสซั่ม ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์วชิรพยาบาล มหาวิทยาลัยนวมินทราธิราช

* ผู้ติดต่อ, อีเมล: somchaiu@vajira.ac.th

บทคัดย่อ

โรคเกาต์เป็นโรคที่เกิดจากสะสมของผลึก monosodium urate ในข้อและเนื้อเยื่อต่าง ๆ เป็นข้ออักเสบที่พบได้บ่อยสุดของกลุ่ม inflammatory arthritis ในเพศชายและหญิงที่เข้าสู่วัยหมดประจำเดือน โรคเกาต์เป็นโรคที่มีการปวดข้ออย่างมากและส่งผลกระทบต่อคุณภาพชีวิต ความชุกของภาวะกรดยูริกในเลือดสูงและโรคเกาต์สูงขึ้นใน 2 ทศวรรษที่ผ่านมา มีหลายการศึกษาที่ผ่านมาพบถึงความสัมพันธ์ระหว่างภาวะกรดยูริกในเลือดสูง โรคเกาต์และการเกิดโรคระบบหัวใจและหลอดเลือด (cardiovascular disease, CVD) แพทย์ผู้ดูแลรักษาผู้ป่วยโรคเกาต์ต้องตระหนักถึงโรคร่วมหรือค้นหา แก้ไขปัจจัยเสี่ยงเพื่อป้องกันโรคหัวใจและหลอดเลือดร่วมไปด้วย



Gout and the Heart

Somchai Uaratanawong MD, FRCPT, CCD^{1*}

¹ Rheumatology Unit, Department of Medicine Vajira Hospital, Navamindradhiraj University

* Corresponding author, email address: somchaiu@vajira.ac.th

Abstract

Gout is a common inflammatory arthritis in men and older women that has increased in prevalence in recent decades. It is a crystal deposition disease by formation of monosodium urate crystals in joints and other tissues. Hyperuricemia is associated with increased risk of hypertension and heart disease. Gout is often associated with cardiovascular problems, including high blood pressure and coronary artery disease, which can result in heart disease or congestive heart failure. Clinicians should be aware of the presence of common risk factors (hypertension, diabetes mellitus, hyperlipidemia, smoking, etc.) in patients with hyperuricemia or gout in order to reduce the risk and severity of cardiovascular disease.

บทนำ

โรคเกาต์เป็นโรคที่เกิดจากสะสมของผลึก monosodium urate ในข้อและเนื้อเยื่อต่าง ๆ เป็นข้ออักเสบที่พบได้บ่อยสุดของกลุ่ม inflammatory arthritis ในผู้ชายและหญิงที่เข้าสู่วัยหมดประจำเดือนโรคเกาต์เป็นโรคที่มีการปวดข้ออย่างมาก มีผลต่อคุณภาพชีวิต¹ โดยมีลักษณะจำเพาะคือ มีข้ออักเสบกำเริบเป็นพัก ๆ ภาวะกรดยูริกในเลือดสูง (hyperuricemia) เป็นสาเหตุของโรคเกาต์และนิ่วในไต โดยทั่วไปกำหนดว่าภาวะกรดยูริกในเลือดสูง คือ ภาวะที่มีค่ากรดยูริกมากกว่า 7.0 มก/ดล ในผู้ชาย และมากกว่า 5.7 มก/ดล ในผู้หญิง² ในสองทศวรรษที่ผ่านมา พบว่าประชากรชาวตะวันตกและเอเชียมีความชุกของภาวะกรดยูริกในเลือดสูงเพิ่มขึ้น^{3,4} การศึกษาในชาวกรุงเทพมหานครในปี พ.ศ. 2553 พบความชุกของภาวะกรดยูริกในเลือดสูง ร้อยละ 24.4⁵ โดยแบ่งเป็น ร้อยละ 59 ในเพศชายและร้อยละ 11 ในเพศหญิง สอดคล้องกับการศึกษาของประเทศไต้หวัน⁴ ซึ่งพบความชุกร้อยละ 36 แบ่งเป็นร้อยละ 46 ในเพศชาย และร้อยละ 26 ในเพศหญิง สำหรับอุบัติการณ์ของโรคเกาต์เท่ากับ 4 ต่อ 1000 ต่อปีในเพศชาย และ 1.4 ต่อ 1000 ต่อปีในเพศหญิง โดยความชุกของโรคเกาต์จะเพิ่มสูงขึ้นตามการสูงขึ้นของค่ายูริกในเลือด⁶ การศึกษาจาก Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) ปี 2550-2551 พบว่าโรคเกาต์ในสหรัฐอเมริกา เพิ่มเป็นร้อยละ 3.9 หรือคิดเป็นจำนวน 8.3 ล้านราย มากกว่าช่วงเวลา 20 ปีก่อนอยู่ร้อยละ 1.2⁷ เช่นเดียวกับข้อมูลจากสหราชอาณาจักรและไต้หวันที่เพิ่มขึ้น 3 เท่าในช่วง 20 ปีที่ผ่านมา^{8,9} มากกว่าโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ ซึ่งพบประมาณ 1.3 ล้านราย^{10,11} อายุที่มากขึ้น โรคอ้วน การดื่มแอลกอฮอล์ ความดันโลหิตสูงและการใช้ยาขับปัสสาวะเป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคเกาต์ และยังเป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด

ความสัมพันธ์ระหว่างโรคเกาต์และโรคหัวใจ

ความชุกของโรคหัวใจและหลอดเลือด เป็นสาเหตุที่สำคัญของการเสียชีวิตทั่วโลก จากข้อมูลขององค์การอนามัยโลกปี ค.ศ. 2008 มีผู้เสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือด 7.3 ล้านราย ร้อยละ 80% เกิดขึ้นในประเทศยากจนถึง

ปานกลาง และคาดว่าในปี ค.ศ. 2030 จะมีผู้เสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือดมากกว่า 23.3 ล้านรายต่อปี¹² สำหรับในประเทศไทย พบอัตราการเสียชีวิตจากโรคหัวใจ 32.9 ต่อประชากร 100,000 ราย ซึ่งเพิ่มขึ้นในช่วง 10 ปีที่ผ่านมา¹³

มีการศึกษาพบว่ามีความสัมพันธ์ระหว่างโรคเกาต์และโรคในระบบหัวใจและหลอดเลือด (cardiovascular disease, CVD) มานาน โดยเริ่มตั้งแต่มีการศึกษาพบว่าผู้ป่วยที่เป็นโรคเกาต์มีแนวโน้มที่จะเสียชีวิตจากสาเหตุอื่นก่อนวัยอันควร¹⁴ จากข้อมูลการศึกษา Framingham มีความสัมพันธ์ระหว่างโรคเกาต์และ unstable angina¹⁵ การพบความสัมพันธ์ระหว่างกรดยูริกในเลือดกับการเกิดความดันโลหิตสูงและภาวะหัวใจวาย¹⁶ (รูปที่ 1) ในช่วงทศวรรษที่ผ่านมาได้มีงานวิจัยมากมายเรื่องความสัมพันธ์ระหว่างโรคเกาต์และโรคหัวใจ และพบว่ากระบวนการการอักเสบในโรคเกาต์ อาจจะเป็นปัจจัยเสี่ยงของโรคหัวใจและหลอดเลือด ในบทความนี้จะได้ทบทวนเรื่องความสัมพันธ์ของโรคเกาต์และโรคหัวใจและหลอดเลือด

การศึกษาที่เป็น case series และ ภาคตัดขวาง (cross-sectional) พบว่ามีความสัมพันธ์ระหว่างโรคเกาต์กับกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด เมื่อได้ควบคุมปัจจัยเรื่องอายุ เพศ การสูบบุหรี่ การดื่มเหล้าหรือแอลกอฮอล์ ระดับกรดยูริกในเลือด โรคเบาหวาน โรคความดันโลหิตสูง ดัชนีมวลกายและประวัติการใช้ยาขับปัสสาวะ¹⁷ นอกจากนี้ การศึกษาไม่นานมานี้พบว่าผู้ป่วยที่เป็นโรคเกาต์ มีประวัติของการเป็นโรคหัวใจ ร้อยละ 17.5 เมื่อเทียบกับผู้ที่ไม่ได้เป็นโรคเกาต์ซึ่งพบแค่ร้อยละ 3.5¹⁸ ส่วนการศึกษาที่เป็น case-control และ cohort พบว่ามีหลายการศึกษาในทศวรรษที่ผ่านมาที่แสดงถึงความสัมพันธ์ระหว่างโรคเกาต์และโรคหลอดเลือดหัวใจดังตารางที่ 1

การศึกษาขนาดใหญ่ต่อมา คือ Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT) โดย Krishnan และคณะ โดยการศึกษาแรก¹⁹ รายงานในปี พ.ศ. 2549 ในเพศชายจำนวน 12,866 ราย พบว่าผู้ป่วยโรคเกาต์มีโอกาสเกิดภาวะกล้ามเนื้อตายเฉียบพลันเพิ่มขึ้น (odd ratio 1.26; 95% CI 1.14-1.40) ไม่ว่าผู้เหล่านั้นจะมีภาวะกรดยูริกสูงในเลือดหรือไม่ก็ตาม โดยตัดปัจจัยร่วมเช่น โรคไต กลุ่มอาการเมตาบอลิก การใช้ยาขับปัสสาวะ การศึกษาที่สอง ในกลุ่มตัวอย่าง

9,105 ราย²⁰ เมื่อได้แยกปัจจัยเสี่ยงอื่นที่ทำให้เกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด ได้แก่ ประวัติครอบครัว ดัชนีมวลกาย ความดันโลหิตสูง ไขมันในเลือดสูง สูบบุหรี่ ดื่มแอลกอฮอล์ การใช้ยาแอสไพริน พบว่าอัตราการตายจากโรคหัวใจและหลอดเลือดเพิ่มขึ้นร้อยละ 30 ในกลุ่มผู้ป่วยโรคเกาต์ เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ไม่มีโรคเกาต์ จุดอ่อนของทั้งสองการศึกษานี้ คือ กลุ่มตัวอย่างในการศึกษานี้มีปัจจัยเสี่ยงที่จะเกิดโรคหลอดเลือดและหัวใจสูง

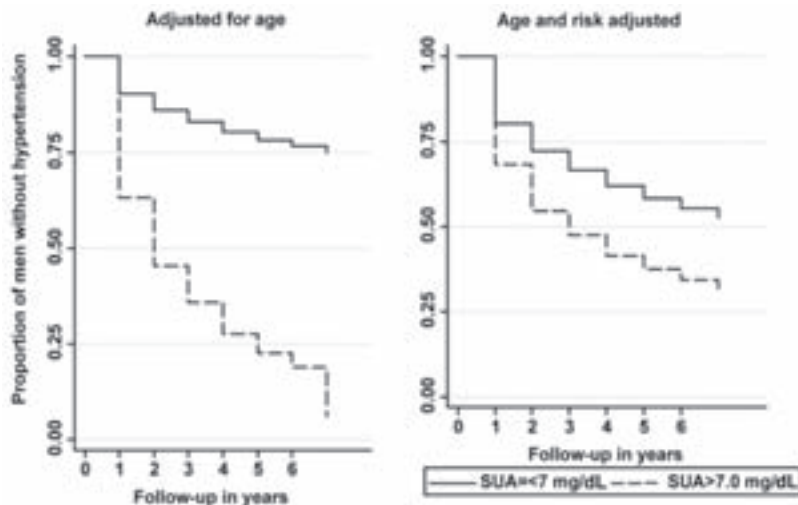
มีการศึกษาขนาดใหญ่ ที่เป็น observational study โดย Choi และ Curhan²¹ ในปี พ.ศ. 2550 ในอาสาสมัครเพศชายที่ทำงานด้านสุขภาพ 51,297 ราย พบว่าผู้ที่มีประวัติโรคเกาต์มีความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือด relative risk 1.38 เท่า (95% CI:1.15-1.66) และ 1.55 เท่า (95% CI:1.24-1.93) จากโรคหลอดเลือดหัวใจ (coronary heart disease) นอกจากนั้นผู้ป่วยชายที่มีโรคเกาต์จะมีความเสี่ยงต่อการเกิดกล้ามเนื้อหัวใจตาย (non-fatal MI) มากกว่าผู้ที่ไม่ได้มีโรคเกาต์ จุดอ่อนของการศึกษานี้ คือ กลุ่มตัวอย่างศึกษาเฉพาะในบุคลากรด้านสาธารณสุขและแบบสอบถามการวินิจฉัยเป็นแบบ self-report

มีการศึกษาที่เป็น population-based²⁶ จำนวน 157,872 ราย ในปีพ.ศ. 2555 ในผู้ป่วยที่เป็นโรคเกาต์พบมี

ความเสี่ยงสูงขึ้นต่อการเกิดกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดอย่างเฉียบพลันร้อยละ 39 (95% CI: 1.20-1.61) ในผู้ป่วยหญิง และร้อยละ 11 (95% CI: 0.99-1.23) ในผู้ป่วยชาย เมื่อเทียบกับกลุ่มเปรียบเทียบ

ข้อมูลการศึกษาในประชากรสหรัฐอเมริกาจาก NHANES III ในปีค.ศ. 2556 โดย Stack และคณะ²⁵ พบอัตราการตายจากโรคหลอดเลือดและหัวใจในโรคเกาต์เพิ่มขึ้นร้อยละ 46 เมื่อเทียบกับผู้ที่ไม่ได้มีโรคเกาต์ (95%CI:1.07-2.00) และจากรายงานนี้ยังพบว่า เกิดภาวะหัวใจวายร้อยละ 11 ในผู้ป่วยที่มีโรคเกาต์ การศึกษา โดย Thanassoulis และคณะ²⁷ ศึกษาประชากรแคนาดาจำนวน 2,590 ราย พบว่าผู้ป่วยโรคเกาต์มีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะหัวใจวายหรือเสียชีวิตเพิ่มขึ้น (adjusted RR 1.63; 95% CI:1.48-1.80 และ 2.06; 95%CI: 1.39-3.06; ตามลำดับ) การศึกษาจาก Framingham Offspring Study ยังช่วยสนับสนุนว่าผู้ที่เป็นโรคเกาต์มีความเสี่ยงต่อการเกิดหัวใจวายสูงกว่าผู้ที่ไม่ได้มีโรคเกาต์²⁸ (รูปที่ 1)

สำหรับข้อมูลของชาวเอเชียมีการศึกษาในประชากรไต้หวัน โดย Kuo และคณะ^{23,24} ศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างโรคเกาต์กับโรคหัวใจและหลอดเลือด ในปี พ.ศ. 2556 โดยพบอัตราการตายจากโรคหัวใจและหลอดเลือดในผู้ป่วยโรคเกาต์สูงกว่าผู้ที่มีระดับกรดยูริกปกติเกือบ 2 เท่า (HR 1.97;95%



รูปที่ 1: แสดงความสัมพันธ์ของการเกิดความดันโลหิตสูงกับระดับของกรดยูริกในเลือด ดัดแปลงจาก Krishnan E และคณะ¹⁶, SUA= serum uric acid

ตารางที่ 1:

การศึกษาที่เป็น Cohort และ Case-control ของโรคเกาต์และโรคหัวใจและหลอดเลือด

Study (Ref.)	Number of Subjects Gout(total)	Follow-up Years ^a	Outcomes	Subjects with CHD Outcome (Total Number of Cases of Gout)	Adjusted Effect Size (95% CI)
Krishnan et al ¹⁹ , 2006,	1123 (12,866)	6.5	Fatal MI	22 (246)	0.96 (0.66–1.44); not significant
			All MI	118 (1108)	1.26 (1.14–1.40); significant
Krishnan et al ²⁰ , 2008	655 (9,105)	17	Fatal MI	36 (360)	1.35 (0.94–1.93); not significant
			CHD mortality	78 (833)	1.35 (1.06–1.72); significant
			CVD mortality	110 (1241)	1.21 (0.99–1.49); not significant
Choi & Curhan ²¹ , 2007	2773 (51,297)	12	CVD mortality	304 (2132)	1.38 (1.15–1.66); significant
			CHD mortality	238 (1576)	1.55 (1.24–1.93); significant
			Nonfatal MI	23 (1152)	1.59 (1.04–2.41); significant
kok et al ²² , 2012	164,463 (3,694,377)	4	CVD mortality	5650 (74,367)	1.10 (1.07–1.13); significant
kuo et al ²³ , 2010,	1311 (61,527)	4.7 (2)	CVD mortality	12 (198)	1.97 (1.08–3.59); significant
kuo et al ²⁴ , 2013	26,556 (704,503)	9	All MI	463 (3718)	1.23 (1.11–1.36); significant
			Fatal MI	35 (299)	0.97 (0.68–1.39); not significant
			Nonfatal MI	428 (3419)	1.26 (1.14–1.40); significant
			Individuals without CV risk factors all MIs	112 (1739)	1.84 (1.51–2.24); significant
			Individuals without CV risk factors all MIs	Not available	1.80 (1.49–3.95); significant
Stack et al ²⁵ , 2013	- (15,773)	10	Cardiovascular mortality	- (1276)	1.46(1.07–2.00); significant

CHD, coronary heart disease. CVD, cardiovascular disease.

^a ระยะเวลาติดตามนานสุดเป็นปีหรือค่าเฉลี่ย(SD)

CI:1.12-2.60) ก่อนหน้านี้ Kok และคณะ²² ในปี พ.ศ. 2555 พบความเสี่ยงที่จะเกิดการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือดในผู้ที่เป็นโรคเกาต์เท่ากับ 1.10 (95%CI:1.07-1.13) และความเสี่ยงจะเพิ่มขึ้นในผู้ป่วยโรคเกาต์ที่มีโรคไตร่วมด้วย เช่นเดียวกับการศึกษาในประชากรสิงคโปร์ในปี พ.ศ. 2555 โดย Teng และคณะ²⁹ พบว่าผู้ป่วยโรคเกาต์มีอัตราการตายจากโรคหลอดเลือดหัวใจมากกว่าเมื่อเทียบกับผู้ที่ไม่ได้เป็นโรคเกาต์ (HR 1.38; 95%CI:1.10-1.73) และเพศหญิงจะมีความเสี่ยงสูงกว่า

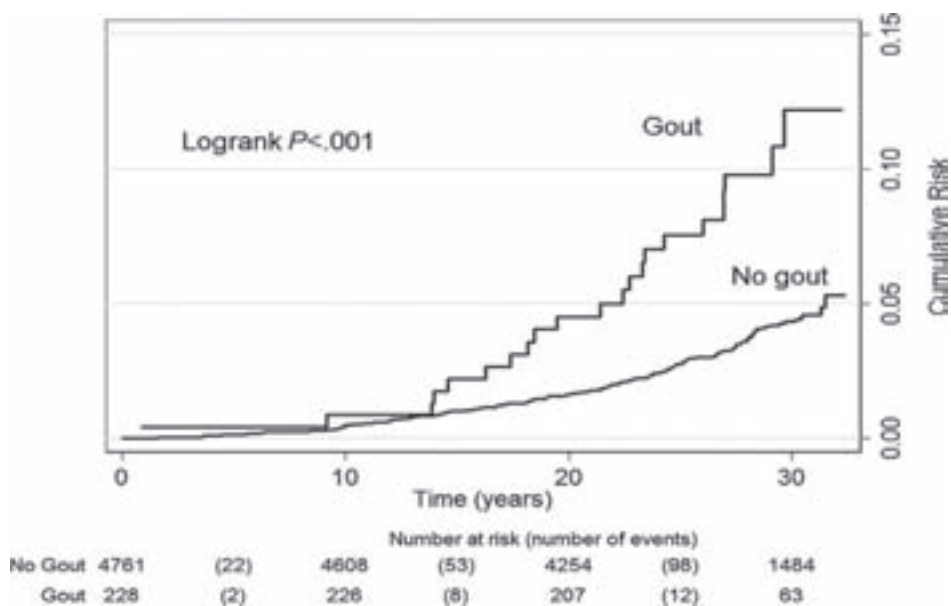
นอกจากนี้มีการศึกษาพบว่า การให้ยาลดกรดยูริก allopurinol ขนาด 300 มกต่อวัน ในระยะยาวจะช่วยลดอัตราการเสียชีวิตและการเข้านอนโรงพยาบาลจากภาวะหัวใจวาย ได้ดีกว่าขนาดที่ต่ำกว่า (RR 0.59; 95% CI: 0.37-0.95 และ RR 0.49; 95% CI: 0.26-0.91 ตามลำดับ)³⁰ ซึ่งเชื่อว่ายา allopurinol มีผลต่อการทำงานของ endothelial cell แต่ก็มีบางรายงานไม่ช่วยลดอัตราการเสียชีวิต²⁷ นอกจากนี้ ยังมีการศึกษาพบว่า colchicine ยังสามารถลดความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด (HR=0.33; 95% CI:0.18-0.59) ดังนั้นเชื่อว่า ทั้ง allopurinol และ colchicine อาจมีคุณสมบัติ cardioprotective

โดย Nelson-Aalen cumulative risk จากการศึกษา Framingham Offspring Study²⁸ กลไกที่จะอธิบายความสัมพันธ์ของโรคเกาต์และโรคหัวใจและหลอดเลือดสามารถอธิบายได้จาก

1. การที่ทั้งสองโรค มีปัจจัยเสี่ยงร่วมกันต่อการเกิดและโรคหัวใจและหลอดเลือด³¹ เช่น เพศชาย อายุที่มากขึ้น โรคเบาหวาน ความดันโลหิตสูง โรคอ้วน การดื่มแอลกอฮอล์ การหมดประจำเดือน มีการศึกษาที่สนับสนุน พบว่าผู้ป่วยที่มีโรคเกาต์ มีโอกาสพบปัจจัยเสี่ยงที่จะเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดสูงกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับคนทั่วไป ได้แก่ ความดันโลหิตสูง (OR: 2.7; CI: 1.7-4.3) สูบบุหรี่ (OR: 1.5; CI: 1.0-2.3) ไขมันในเลือดสูง (OR: 1.5; CI: 1.1-2.2) โรคอ้วน (OR: 4.7; CI: 3.2-6.7)

2. ภาวะกรดยูริกในเลือดสูงทำให้เกิด vascular smooth muscle proliferation การศึกษาทางคลินิกที่สนับสนุน เช่น การศึกษาที่เป็น meta-analysis พบว่าผู้ที่มีภาวะกรดยูริกสูง มีโอกาสเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดเพิ่มขึ้นร้อยละ 9³²

3. กระบวนการการอักเสบจากโรคเกาต์ทำให้เกิด atherogenesis และ thrombogenesis^{33,34} อันเป็นความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด



รูปที่ 2: แสดงการประเมินความเสี่ยงที่จะเกิดหัวใจวายในผู้ที่มีและไม่มีโรคเกาต์

สรุป

ความชุกของกรดยูริกสูงในเลือดและโรคเกาต์เพิ่มขึ้นใน 2-3 ทศวรรษที่ผ่านมา จากข้อมูลการศึกษาที่ผ่านมา พบความสัมพันธ์ของโรคเกาต์และการเกิดโรคในระบบหัวใจและหลอดเลือด ทำให้แพทย์ผู้ดูแลรักษาผู้ป่วยโรคเกาต์ต้องตระหนักถึงโรคร่วมรวมทั้งค้นหาและแก้ไขปัจจัยเสี่ยงของโรคหัวใจและหลอดเลือดร่วมไปด้วย เช่น โรคเบาหวาน ความดันโลหิตสูง โรคอ้วน การดื่มแอลกอฮอล์ รวมถึงประเมินโอกาสที่จะเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดในอนาคต การแก้ไขปัจจัยเสี่ยงเหล่านี้ จะช่วยลดความรุนแรงและป้องกันโรคหัวใจและหลอดเลือดที่พบร่วมได้ นอกจากนี้ควรพิจารณาใช้ยาลดกรดยูริกในโรคเกาต์ที่มีความเสี่ยงสูงที่จะเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด

เอกสารอ้างอิง

- Sundy J, Schumacher H, Becder M. Quality of life in patients with treatment-failure gout. *Ann Rheum Dis* 2006; 65(Suppl.II): 271.
- Zhu Y, Pandya BJ, Choi HK. Prevalence of gout and hyperuricemia in the US general population: the National Health and Nutrition Examination Survey 2007-2008. *Arthritis Rheum* 2011; 63(10): 3136-41.
- Wallace KL, Riedel AA, Joseph-Ridge N, Wortmann R. Increasing prevalence of gout and hyperuricemia over 10 years among older adults in a managed care population. *J Rheumatol* 2004; 31: 1582-7.
- Lee M-S, Lin S-C, Chang H-Y, Lyu L-C, Tsai K-S, Pan W-H. High prevalence of hyperuricemia in elderly Taiwanese. *Asia Pac J Clin Nutr* 2005; 14: 285-92.
- Uaratanawong S, S Suraamornchai, S Auongkaew, R Uaratanawong. Prevalence of hyperuricemia in Bangkok population. *Clin Rheumatol* 2011; 30: 887-93.
- Bhole V, de Vera M, Rahman MM, Krishnan E, Choi H.. Epidemiology of gout in women: fifty-two-year followup of prospective cohort. *Arthritis Rheum* 2010; 62(4): 1069-76.
- Kramer HM, Curhan G. The association between gout and nephrolithiasis: the National Health and Nutrition Examination Survey III. 1988-1994. *Am J Kidney Dis* 2002; 40(1): 37-42
- Harris CM, Lloyd DC, Lewis J, The prevalence and prophylaxis of gout in England, *J Clin Epidemiol* 1995; 48(9): 1153-8.
- Chuang Sy, Lee SC, Hsieh YT, Pan WH. Trends in hyperuricemia and gout prevalence; nutrition and Health Survey in Taiwan from 1993-1996 to 2005-2008. *Asia Pac J Clin Nutr* 2011; 20(2): 301-8.
- Helmick CG, Felson DT, Lawrence RC, Gabriel S, Hirsch R, Kwok CK, et al. Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States. Part I. *Arthritis Rheum* 2008; 58: 15-25.
- Lawrence RC, Felson DT, Helmick CG, Arnold LM, Choi H, Deyo RA, et al. Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States. Part II. *Arthritis Rheum* 2008; 58: 26-35.
- Global status report on non-communicable diseases 2010. Geneva: World Health Organization; 2011.
- Report of public health statistic 2012, Bangkok: Bureau of policy and strategy, Ministry of public health; 2012.
- Roberts W. Gout. In: Allbutt T, editor. A system of medicine by many writers. London: Macmillan; 1897. p.160.
- Abbott RD, Brand FN, Kannel WB, Castelli WP. Gout and coronary heart disease: the Framingham Study. *J Clin Epidemiol* 1988; 41(3) : 237-42.
- Krishnan E, Kwok CK, Schumacher HR, Kuller L. Hyperuricemia and incidence of hypertension among men without metabolic syndrome.

- Hypertension 2007; 49(2): 298-303.
17. Chen SY, Chen CL, Shen ML. Severity of gouty arthritis is associated with Q-wave myocardial infarction: a large-scale. cross-sectional study. Clin Rheumatol 2007; 26(3): 308-13.
 18. Stamp LK, Wells JE, Pitama S, Faatoese A, Doughty RN, Whalley G, et al. Hyperuricaemia and gout in New Zealand rural and urban Maori and non-Maori communities. Intern Med J 2013; 43(6): 678-84.
 19. Krishnan E, Baker JF, Furst DE, Schumacher HR. Gout and the risk of acute myocardial infarction. Arthritis Rheum 2006; 54(8): 2688-96.
 20. Krishnan E, Svendsen K, Neaton JD, Grandits G, Kuller LH. Long-term cardiovascular mortality among middle-aged men with gout. Arch Intern Med 2008; 168(10): 1104-10.
 21. Choi HK, Curhan G. Independent impact of gout on mortality and risk for coronary heart disease. Circulation 2007; 116(8): 894-900.
 22. Kok VC, Horng JT, Lin HL, Chen YC, Chen YJ, Cheng KF. Gout and subsequent increased risk of cardiovascular mortality in non-diabetics aged 50 and above a population-based cohort study in Taiwan. BMC Cardiovasc Disord 2012; 12(1): 108.
 23. Kuo CF, See LC, Luo SF, Ko YS, Lin YS, Hwang JS, et al. Gout: an independent risk factor for all-cause and cardiovascular mortality. Rheumatology 2010; 49(1): 141-6.
 24. Kuo CF, Yu KH, See LC, Chou IJ, Ko YS, Chang HC, et al. Risk of myocardial infarction among patients with gout: a nationwide population-based study. Rheumatology 2013; 52(1): 111-7.
 25. Stack A, Hanley A, Casserly L, Cronin CJ, Abdalla AA, Kiernan TJ, et al. Independent and conjoint associations of gout and hyperuricaemia with total and cardiovascular mortality. QJM 2013; 106(7): 647-58.
 26. De Vera MA, Rahman MM, Bhole V, Kopec JA, Choi HK. Independent impact of gout on the risk of acute myocardial infarction among elderly women: a population-based study. Ann rheum Dis 2010; 69(6): 1162-4.
 27. Thanassoulis G, Brophy JM, Richard H, Pilote L. Gout, allopurinol use, and heart failure outcomes. Arch Intern Med 2010; 170(15): 1358-64.
 28. Krishnan E. Gout and the risk for incident heart failure and systolic dysfunction. BMJ Open. 2012 Feb 15; 2(1): e000282.
 29. Teng GG, Ang LW, Saag KG, Yu MC, Yuan JM, Koh WP. Mortality due to Coronary heart disease and kidney disease among middle-aged and elderly men and women with gout in the Singapore Chinese Health Study. Ann Rheum Dis 2012; 71(6): 924-8.
 30. Struthers A, Donnan P, Lindsay P, McNaughton D, Broomhall J, MacDonald TM. Effect of allopurinol on mortality and hospitalizations in chronic heart failure: a retrospective cohort study. Heart 2002; 87(3): 229-34.
 31. Klemp P, Stansfield SA, Castle B, Robertson MC. Gout is on the increase in New Zealand. Ann Rheum Dis 1997; 56(1): 22-6.
 32. Kim SY, Guevara JP, Kim KM, Choi HK, Heitjan DF, Albert DA. Hyperuricemia and coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis. Arthritis Care Res (Hoboken) 2010; 62(2): 170-80.
 33. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. N Engl J Med 2005; 352(16): 1685-95.
 34. Epstein FH, Ross R. Atherosclerosis: an inflammatory disease. N Engl J Med 1999; 340(2): 115-26.