

알츠하이머병 환자에서 산화적 스트레스에 대한 요산의 보상적 역할

김상대* · 양지원† · 윤방부‡
박기형†

홍성군보건소*, 가천의대 길병원
신경과학교실†, 가천의대 뇌건강센터‡

Received: August 1, 2010
Revision received: May 23, 2011
Accepted: May 23, 2011

Address for correspondence

Kee Hyung Park, M.D., Ph.D.
Department of Neurology, Gachon University,
Gil Medical Center, 1198 Guwol-dong,
Namdong-gu, Incheon 405-760, Korea
Tel: +82-32-460-8683
Fax: +82-32-460-3344
E-mail: khpark@gachon.ac.kr

Uric Acid as a Compensator for Oxidative Stress in Alzheimer's Disease

Sang-Dae Kim, M.D.*, Ji-Won Yang, M.D.†, Bang Bu Youn, M.D., Ph.D.‡,
Kee Hyung Park, M.D., Ph.D.†

Public Health Center*, Hongseong; Department of Neurology†, Gachon University, Gil Medical Center, Incheon; The Gachon Brain Health Center‡, Gachon University, Gil Medical Center, Incheon, Korea

Background: Uric acid (UA) is known to have neuroprotective effects by acting as a major plasma antioxidant. However, it is also known to be a pro-oxidant under certain circumstances. In this study, we analysed the association between UA and homocystein, which is a well-known pro-oxidant, as well as the association between UA and cognitive function in order to evaluate the neuroprotective function of UA in neurodegenerative disease progression. **Methods:** Plasma UA and homocystein, along with the two other major plasma antioxidants albumin and bilirubin, were measured in 133 Alzheimer's disease (AD) patients, 98 Mild cognitive impairment (MCI) patients, and 77 normal elderly controls. The cognitive function of the subjects was evaluated by Mini Mental Status Examination (MMSE). By using linear regression analysis, we investigated the association between UA with homocystein in each of these groups. Furthermore, the association between UA levels and the MMSE score was also analyzed. All analyses were adjusted for age, sex, education, hypertension, and diabetes mellitus. **Results:** Homocystein increased in MCI, AD group compared with the control group. In the AD group, there was a statistically significant increase of UA compared with the MCI group, after adjusting for age, gender, hypertension, diabetes mellitus, and education ($p=0.017$). Linear regression analysis showed that increasing homocystein predicted increasing UA in MCI and AD patients ($\beta=1.12$, $SE=0.36$, $p=0.002$; $\beta=1.79$, $SE=0.43$, $p<0.001$, respectively). Furthermore, increasing UA predicted increasing MMSE in AD patients ($\beta=0.48$, $SE=0.21$, $p=0.02$), but not in MCI patients when adjusted for confounders. **Conclusions:** We suggest that UA might be related to neuroprotective compensation for oxidative stress which would reduce the rate of cognitive decline in AD patients.

Key Words: Alzheimer's disease (AD), Mild cognitive impairment (MCI), Uric acid (UA), Oxidative stress, Neuroprotection, Cognitive function

서론

요산(Uric acid)은 혈장 내의 높은 농도와 선택적 환원 기능으로 인해 혈장 자유 라디칼(free radical)을 최대 60%까지 환원시킬 수 있는 인체의 주된 항산화제(antioxidant) 중 하나로 신경보호효과(neuroprotective effect)를 갖고 있다고 알려져 있다[1-3]. 하지만 죽상경화증을 유발할 수 있는 산화적 상태(atherosclerotic prooxidative condition)일 경우 항산화제의 역할을 하던 요산은 역설적으로 산화제로서 작용하여 혈관의 죽상경화판 내의 지단백의 산화작용을 촉진하기도 한다[3].

지금까지의 연구 결과를 보면, 요산을 비롯한 항산화제들이 알츠하이머병(Alzheimer's disease, AD) 환자군에서 낮다는 보고가 있으며, 경도인지장애(Mild cognitive impairment, MCI)에서도 대조군과

비교했을 때 AD군과 유사하게 요산수치가 낮아져 있다는 연구 결과도 있는데, 이는 요산이 항산화제로서 역할을 하기 때문이라고 받아들여지고 있다[4, 5]. 더욱이 정상 노인군 중에서 요산수치가 높을수록 향후 인지기능 저하를 늦출 수 있다는 보고가 있으며, 요산수치와 인지장애(cognitive impairment)의 위험도 사이에 음의 상관관계를 보인다는 보고도 있다[6, 7]. 하지만 이와는 반대로 정상 노인에서 요산수치가 높을수록 기억력에서 낮은 점수를 보인다는 연구 결과가 있고, 요산수치가 뇌의 백색질변성(white matter hyperintensity)과 더불어 작업기억(working memory), 수행속도(processing speed), 언어기억(verbal memory)의 기능저하와 연관성이 있다는 연구 결과가 있다[8, 9]. 또한 급성 뇌경색 환자에서 요산이 정상인에 비해 증가되어 있으며, 요산의 증가는 나쁜 예후와 연관성을 갖고 있다는 상반된 보고도 있어 아직까지 요산의 역할에 대해서는 논

란이 있다[10].

본 논문의 목적은 정상 노인, MCI, 그리고 AD 세 군 간에 항산화제로 알려진 요산과 산화 촉진제로 잘 알려진 호모시스테인(homocystein)이 어떠한 차이를 보이는지를 분석하고, 인지기능과의 연관성을 분석함으로써 요산이 신경퇴행성 병변이 진행되는 상황에서 어떤 역할을 하는지에 대해서 알아보고자 하였다. 또한 항산화제로서의 역할이 알려져 있으면서 임상에서 흔하게 검사를 시행하고 있는 알부민(albumin)과 빌리루빈(bilirubin)도 함께 분석하였다[4].

대상과 방법

본 연구는 대학병원 신경과 치매클리닉을 방문한 308명을 대상으로 하였으며 이 중 AD 환자는 133명, MCI는 98명, 정상 대조군은 77명이었다. AD는 National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer's Disease and Related Disorder Association (NINCDS-ADRDA) [11] 진단기준을 이용하여 'probable' AD 환자를 대상으로 하였다. MCI는 Peterson [12] 기준에 의거하여 진단하였다. MCI와 AD 환자의 인지기능평가는 Seoul Neuropsychological Screening Battery (SNSB) [13]로 평가하였고, 정상 대조군은 Cambridge Neuropsychological Automated Test Battery (CANTAB) [14] 검사를 통해 인지기능이 저하된 대상을 제외하였다. CANTAB은 전산화된 신경심리검사집으로 노인 인구에서 치매를 진단하기 위해 개발되었으며, 각 세부검사는 선별 검사(screening tests), 시각적 기억력 검사(visual memory tests), 수행 기능, 작업 기억 및 계획력 검사(executive function, working memory, and planning tests), 주의집중력 검사(attention tests), 의미/언어적 기억력 검사(semantic/verbal memory tests), 그리고 의지결정 및 반응제어력 검사(decision-making and response control tests)의 22개 세부검사로 구성되어 있다[14].

본 연구는 과거나 현재의 정신과적, 신경외과적 질환이나 두부 외상, 뇌졸중, 심혈관계질환이나 갑상선질환의 병력이 있는 대상을 제외하였으며 고혈압, 당뇨의 진단은 검사를 할 당시의 상태를 기준

으로 하였다. 본 연구는 본 대학의 의학연구임상심의위원회의 승인을 받았다(GIRBA-1659).

환자군과 정상 대조군의 일반적인 특성을 알아보기 위해 기술 통계량을 구하였다. 기본적인 특성과 고혈압 유무와 같은 비연속형 자료는 Chi-square test를 사용하였고 세 군 간의 비교는 Analysis of covariance (ANCOVA)를 이용하여 나이, 성별, 고혈압, 당뇨, 교육 수준에 대해 보정한 뒤 분석하였다. 호모시스테인은 분포가 정규분포를 따르지 않는 비대칭성을 보여 로그변환을 하였다. 선형회귀모델(Linear regression models)을 사용하여 우선 호모시스테인의 증가가 요산의 변화를 예측할 수 있는지를 각 군에서 통계적으로 확인하였고(독립변수: 호모시스테인, 나이, 성별, 고혈압, 당뇨; 종속변수: 요산), 이후에 호모시스테인과 요산이 인지기능에 기여하는 정도를 분석하였다(독립변수: 요산, 호모시스테인; 종속변수: MMSE). 잔차 그림(Residual plot)을 사용하여 가정 모형을 검토하였다. 잔차(Residuals)는 선형회귀가정을 충족하였으며, 회귀계수(Regression coefficient)는 모든 변수에 의해 표준화되었으며 평균 ± 표준편차로 표시하였다.

결 과

본 연구의 대상이 된 AD 환자는 133명(남자 41명, 여자 92명), MCI는 98명(남자 22명, 여자 76명)이었고 정상 대조군은 77(남자 43명, 여자 34명)명이었으며 이들의 일반적인 특성은 Table 1과 같다. 세 군의

Table 1. Baseline characteristics in control subjects and patients with Mild cognitive impairment (MCI) and Alzheimer's disease (AD)

	Controls	MCI	AD
n	77	98	133
Age (mean SD)	65.8 ± 4.9	71.1 ± 4.9	73.0 ± 4.2
Sex (M:F)	43:34	22:76	41:92
Hypertension	51.9%	56.1%	53.4%
Diabetes mellitus	46.8%	52.0%	43.6%
Education (yr)	-	5.0 ± 4.3	4.5 ± 4.2

Values are mean ± SD or number (%) of participants.

Table 2. Comparisons of clinical variables in control subjects, MCI and AD

	Controls	MCI	AD	ANCOVA		Control vs MCI	Control vs AD	MCI vs AD
				F	p	p	p	p
Homocystein	12.5 ± 4.2	12.3 ± 4.4	14.0 ± 4.8	5.995	0.003 [†]	0.090	0.016*	0.018*
Uric Acid	5.5 ± 1.5	4.6 ± 1.5	5.2 ± 1.8	3.392	0.035*	0.117	0.787	0.017*
Albumin	4.4 ± 0.2	4.3 ± 0.4	4.2 ± 0.5	1.856	0.158	0.814	0.096	0.133
Bilirubin	0.9 ± 0.3	0.8 ± 0.4	0.8 ± 0.4	1.122	0.327	0.189	0.085	0.189
MMSE score	-	23.4 ± 3.9	19.1 ± 4.2	49.633	< 0.001 [‡]	-	-	< 0.001 [‡]

*p < 0.05; [†]p < 0.01; [‡]p < 0.001 after adjusting for age, sex, hypertension, diabetes mellitus and education.

Values are expressed as mean ± SD.

임상적 변수들의 차이는 ANCOVA를 통해 분석하였는데, 각각 나이, 성별, 고혈압, 당뇨, 교육 수준의 변수를 보정하였다(Table 2). MMSE는 MCI에 비하여 AD 환자군에서 유의하게 낮았다($p < 0.001$). 고혈압과 당뇨는 세 군에서 유의한 차이가 없었다. 호모시스테인의 혈중 농도는 정상 대조군과 MCI 사이에는 차이가 나지 않았으나, AD에서는 대조군, MCI와 비교하여 유의하게 높게 나타났다(각각 $p = 0.016$, $p = 0.018$). 요산은 정상군과 MCI, 정상군과 AD 사이에는 차이가 없었지만, MCI와 AD를 비교하였을 때 AD 환자군에서 통계적으로 의미 있게 높았다($p = 0.017$). 하지만 빌리루빈과 알부민은 세 군 간에서 유의미한 차이를 보이지 않았다.

선형회귀분석(Linear regression analysis)을 통해 나이, 성별, 고혈압, 당뇨, 교육 수준을 보정하면서 MMSE, 요산, 그리고 호모시스테인 수치의 상관성을 분석하였다. 그 결과 AD와 MCI군에서 호모시스테인의 증가는 요산의 증가를 통계적으로 유의하게 예측할 수 있었다(각각 $\beta = 1.79$, $SE = 0.43$, $p < 0.001$; $\beta = 1.12$, $SE = 0.36$, $p = 0.002$). 하

지만 정상 대조군에서는 통계적으로 유의하지 않았다($\beta = 0.44$, $SE = 0.63$, $p = 0.48$) (Fig. 1). 그리고 인지기능에 대해서는 AD에서 요산이 MMSE를 유의하게 예측하는 것으로 나타난 반면($\beta = 0.48$, $SE = 0.21$, $p = 0.02$) 호모시스테인은 MMSE를 예측하지 못했다($\beta = -3.82$, $SE = 2.54$, $p = 0.13$) (Fig. 2). MCI에서는 요산과 MMSE의 유의성이 관찰되지 않았다($\beta = 0.04$, $SE = 0.33$, $p = 0.91$).

고 찰

요산은 인체의 주요한 항산화제로서 그 역할이 잘 알려져 있다 [1]. 요산은 다른 항산화제보다 높은 농도로 인체에 존재하면서 super oxide, hydroxyl radical 등을 포획하고 내피세포 기능 유지에 필수적인 extracellular superoxide dismutase의 분해를 저해함으로써 산화적 스트레스(oxidative stress)에 대한 보호인자로 작용한다[15]. 하

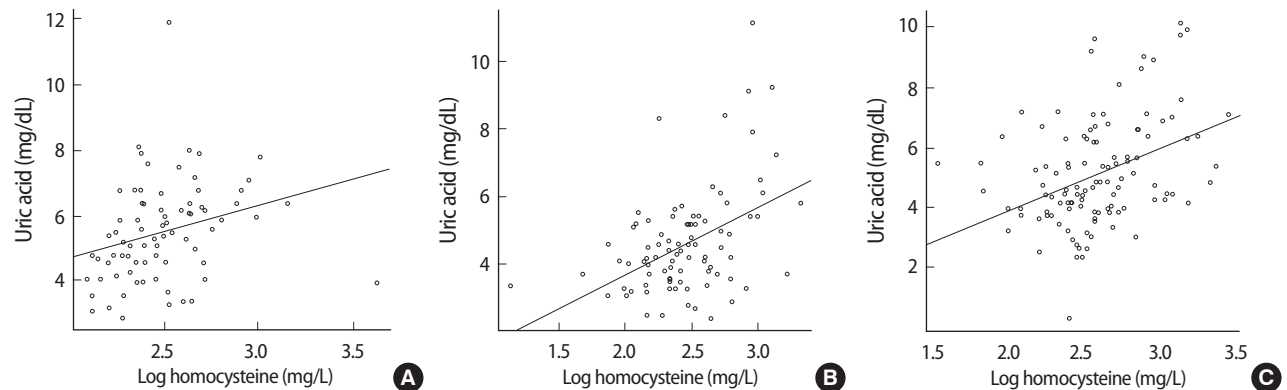


Fig. 1. Relationship of uric acid and homocysteine in (A) Normal control group ($\beta = 0.44$, $SE = 0.63$, $p = 0.48$) (B) mild cognitive impairment ($\beta = 1.12$, $SE = 0.36$, $p = 0.002$), (C) Alzheimer's dementia ($\beta = 1.79$, $SE = 0.43$, $p < 0.001$) in multiple linear regression model. Independent variables are log transformed homocysteine, age, gender, hypertension, and diabetes mellitus. β , regression coefficient; MMSE, Mini-mental state examination.

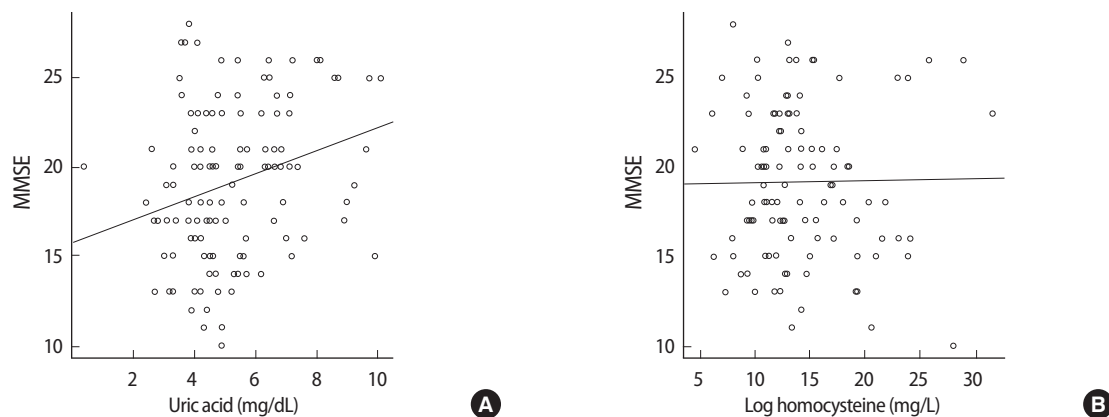


Fig. 2. Relationship of MMSE with uric acid and homocysteine in Alzheimer dementia: (A) Uric acid ($\beta = 0.48$, $SE = 0.21$, $p = 0.02$) (B) Homocysteine ($\beta = -3.82$, $SE = 2.54$, $p = 0.13$), in multiple linear regression model. Independent variables are uric acid, log transformed homocysteine, age, gender, education, hypertension, and diabetes mellitus. β , regression coefficient; MMSE, Mini-mental state examination.

지만 죽상경화증(atherosclerosis) 등을 유발할 수 있는 환경에서는 지질의 과산화를 촉진시키고 산소 자유기(oxygen free radical)의 생성을 증가시킴으로써 산화촉진제(pro-oxidant)로 작용하는 상반된 기능을 보이고 있다[16]. 기존의 동물실험 연구에서도 요산은 쥐의 뇌 허혈상태에서 활성산소(reactive oxygen species)의 축적과 지방질 과산화(lipid peroxidation) 반응을 저해함으로써 허혈상태에 대한 보호인자로 작용하였으며, 더욱이 뇌동맥 폐색상태에 있는 쥐에 요산을 투여하였을 때 허혈로 인한 손상을 크게 감소시켰다는 보고가 있는 반면, 유전자 조작(transgenic)을 통해 요산의 생성을 저해시킨 쥐에서는 오히려 세포사멸로 유발된 염증반응이 감소하였다는 상반된 결과가 보고되었다[17, 18].

지금까지 두 개의 대규모 인구기반 연구(population based study)에서 요산과 인지기능과의 관계를 보고하였는데, 처음 발표되었던 연구에서는 정상 노인군에서 요산이 높을수록 오히려 기억능력장애와 연관이 있다고 보고하였으며[8], 이는 본 연구와는 상반된 결과이다. 하지만 이후에 보고된 1,724명을 대상으로 한 대규모의 인구기반 종적 연구에서는 요산이 치매의 발병을 낮출 수 있으며, 초기에 높은 요산 수치는 훗날 더 나은 인지기능과 상관성이 있다고 하였는데[19], 이것은 본 연구와 마찬가지로 요산이 신경퇴행성 상태에서 항산화제로서 역할을 한다는 것을 지지하는 소견이라 할 수 있다. 하지만 요산이 치매의 위험을 낮추는 효과는 심혈관계질환의 위험요소와 연령, 성별을 보정한 후에 의미가 있다고 하였는데, 이것은 심혈관계 위험요소가 존재하는 경우 요산이 산화촉진제로 작용할 수 있기 때문이다. 실제로 요산의 증가가 뇌의 백질변성(white matter hyperintensity)을 증가시킴으로써 뇌 허혈이나 뇌졸중의 유발에 관여하며, 치매의 위험도를 증가시킨다는 보고가 있다[20, 21]. 본 연구에서는 심혈관계 위험요인을 보정하기 전후에서 모두 요산이 항산화제로서 신경보호효과를 갖는다는 추정을 가능하게 하는 결과를 관찰하였다.

본 연구의 주된 내용은 첫째, 호모시스테인이 정상에서 MCI, AD로 진행할수록 증가하는 양상을 보였는데 이는 기존의 연구결과와 같다[22-24]. 둘째, 요산이 MCI와 비교하여 AD에서 의미 있게 증가하는 양상을 보였고, 셋째, MCI와 AD에서 호모시스테인이 증가함에 따라 요산이 증가하는 것을 확인하였으며, 넷째, AD에서는 요산이 증가할수록 인지기능이 향상되는 것을 예측할 수 있었다는 것이다.

기존의 연구에서도 요산이 MCI에서 낮아지다가 AD에서 다시 증가하는 경향을 보인 연구결과가 있지만[5], 본 연구와는 상반된 결과를 보고한 논문들이 있는데, 정상인에서보다 AD에서 요산뿐 아니라 알부민과 빌리루빈도 함께 저하된다고 하였다[4]. 하지만 이 연구에서는 단지 항산화제만을 조사하여 요산의 저하된 기전을 AD의 산화성 손상에 대한 결과로 추측하였고, 인지기능과 연관성

도 없다고 하였는데, 이는 요산에 영향을 줄 수 있는 심혈관계 인자들을 고려하지 않은 결과이다. 또 다른 연구에서도 AD에서 요산이 낮아진다고 하였고 인지기능과의 연관성 또한 없다고 하였는데, 마찬가지로 요산에 영향을 주는 심혈관계 인자들을 보정하지 않은 결과이며, MCI 환자를 제외한 정상군과 AD 환자군만을 대상으로 하였다[25]. 하지만 본 연구에서는 기존의 연구와는 다르게 요산이 증가할 수 있는 인자들(나이, 성별, 고혈압, 당뇨)과 MMSE에 영향을 줄 수 있는 교육 수준을 보정하였고, 산화적 스트레스를 유발한다고 잘 알려진 호모시스테인과의 관계를 선형회귀모형을 이용하여 분석하여 산화손상에 대한 요산의 신경보호효과를 설명하려 하였다는 점에서 차이가 있다. 또한 MCI를 함께 분석하여 퇴행성 병변의 진행에 따른 요산의 신경보호효과를 설명하고자 하였다는 점에서 의의가 있다.

요산이 산화적 스트레스가 증가하는 상황, 즉 신경의 병리적 퇴행이 진행되는 상황에 대한 반작용으로 AD에서 더 증가한 것인지를 확인하기 위해 산화 촉진제인 호모시스테인과의 관계를 선형회귀모형을 이용하여 분석하였다. 정상 대조군에서는 호모시스테인과 요산이 통계적으로 유의하지 않았지만, MCI와 AD에서는 호모시스테인이 증가함에 따라 요산이 증가하는 것을 예측할 수 있다는 결과를 얻었으며, 이것은 정상군에서보다 산화적 스트레스가 진행되는 MCI, AD에서 요산의 항산화제로서의 역할이 증가한다는 것을 추측할 수 있는 소견으로 판단된다. 또한 인지기능과의 연관성을 분석한 결과에서, AD에서 요산이 증가함에 따라 통계적으로 유의하게 MMSE가 증가한다는 사실은 이러한 가설을 뒷받침하는 결과로 생각할 수 있다. 그리고 인지기능에 대한 요산의 영향이 MCI에서는 통계적인 유의성이 없는 반면, AD에서는 요산의 증가가 인지기능의 향상을 예측할 수 있다는 결과는 신경의 퇴행성 병리상태가 일정수준을 넘어 진행함에 따라 요산이 이에 반응하여 증가함으로써 산화적 스트레스에 대한 보상적 기능을 한다는 추론을 가능케 하는데, Nunomura 등[26]은 기존 연구에서 산화적 손상은 AD의 후기보다 초기에 더 두드러지게 나타나고 병의 후기에 오히려 줄어든다고 밝히고 있으며 이는 AD가 진행되면서 산화성 손상을 유발하는 활성산소를 제거해주는 보상기전이 뒤따른다는 것을 보여주는 것이라고 하였다.

본 연구는 몇 가지의 제한점을 가지고 있다. 첫째로 모든 통계적인 분석이 나이와 성별을 보정한 후에도 의미가 있었지만, 기본적으로 대조군과 MCI, AD 간의 성별과 나이가 차이를 보였다는 것이다. 둘째로 대조군의 인지검사를 CANTAB으로 시행하여 MMSE 분석을 하지 못했으며, 셋째, 본 연구는 단면조사연구로 종단연구(longitudinal study)가 아니므로 요산의 작용기전을 분석하기에 완벽한 모델이 아니라는 점이다. 마지막으로 호모시스테인과 요산수치에 영향을 줄 수 있는 흡연 여부를 분석에 포함시키지 못한 한계

가 있다.

결론적으로, 본 연구는 기존의 연구와는 다르게 산화적 스트레스가 증가하는 신경퇴행성 병리 상태에서 요산의 산화적 스트레스에 대한 보상적 역할을 회귀분석을 통하여 확인하였고, 또한 인지 기능과의 연관성을 분석하여 논리적인 근거를 추가하였다는 점에 그 의미가 있다.

참고문헌

1. Patterson RA, Horsely ET, Leake DS. Prooxidant and antioxidant properties of human serum ultrafiltrates toward LDL: important role of uric acid. *J Lipid Res* 2003; 44: 521-21.
2. Maxwell SR, Thomason H, Sandler D, Leguen C, Baxter MA, Thorpe GH. Antioxidant status in patients with uncomplicated insulin-dependent and non-insulin dependent diabetes mellitus. *Eur J Clin Invest* 1997; 27: 484-90.
3. Becker BF. Towards the physiological function of uric acid. *Free Radic Biol Med* 1993; 14: 615-31.
4. Kim TS, Pae CE, Yoon SJ, Jang WY, Lee NJ, Kim JJ, et al. Decreased plasma antioxidants in patients with Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 2006; 21: 344-8.
5. Rinaldi P, Polidori MC, Metastasio A, Mariani E, Mattioli P, Cherubini A, et al. Plasma antioxidants are similarly depleted in mild cognitive impairment and in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2003; 24: 915-9.
6. Li J, Dong BR, Lin P, Zhang J, Liu GJ. Association of cognitive function with serum uric acid level among Chinese nonagenarians and centenarians. *Exp Gerontol* 2010; 45: 331-5.
7. Irizarry MC, Raman R, Schwarzschild MA, Becerra LM, Thomas RG, Peterson RC, et al. Plasma urate and progression of mild cognitive impairment. *Neurodegener Dis* 2009; 6: 23-8.
8. Schretlen DJ, Inscore AB, Jinnah HA, Rao V, Gordon B, Pearson GD. Serum uric acid and cognitive function in community-dwelling older adults. *Neuropsychology* 2007; 21: 136-40.
9. Vannorsdall TD, Hinnah HA, Gordon B, Kraut M, Schretlen DJ. Cerebral ischemia mediates the effect of serum uric acid on cognitive function. *Stroke* 2008; 39: 3418-20.
10. Cherubini A, Polidori MC, Bregnocchi M, Pezzuto S, Cecchetti R, Ingegneri T. Antioxidant profile and early outcome in stroke patients. *Stroke* 2000; 31: 2295-300.
11. McKhan G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA work group under the auspices of department of health and human services task force on Alzheimer's disease. *Neurology* 1984; 34: 939-44.
12. Petersen RC, Doody R, Kurz A, Mohs RC, Morris JC, Rabins PV, et al. Current concepts in mild cognitive impairment. *Arch Neurol* 2001; 58: 1985-92.
13. Kang Y, Na DL. *Seoul Neuropsychological Screening Battery (SNSB)*. Seoul: Human Brain Research & Consulting Co; 2003.
14. Robbins TW, James M, Owen AM, Sahakian BJ, Lawrence AD, McInnes L, et al. A study of performance on tests from the CANTAB battery sensitive to frontal lobe dysfunction in a large sample of normal volunteers: implications for theories of executive functioning and cognitive aging. *Cambridge neuropsychological test automated battery. J Int Neuropsychol Soc* 1998; 4: 474-90.
15. Hink HU, Santanam N, Dikalov S, McCann L, Nguyen AD, Parthasarathy S, et al. Peroxidase properties of extracellular superoxide dismutase: role of uric acid in modulating in vivo activity. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22: 1402-8.
16. Hayden MR, Tyaqi SC. Uric acid: A new look at an old risk marker for cardiovascular disease, metabolic syndrome, and type 2 diabetes mellitus: the urate redox shuttle. *Nutr Metab* 2004; 19: 1-10.
17. Yu ZF, Bruce-Keller AJ, Goodman Y, Mattson MP. Uric acid protects neurons against excitotoxic and metabolic insults in cell culture, and against focal ischemic brain injury in vivo. *J Neurosci Res* 1998; 53: 613-25.
18. Kono H, Chen CJ, Ontiveros F, Rock KL. Uric acid promotes an acute inflammatory response to sterile cell death in mice. *J Clin Invest* 2010; 120: 1939-49.
19. Euser SM, Hofman A, Westendorp RG, Breteler MM. Serum uric acid and cognitive function and dementia. *Brain* 2009; 132(Pt 2): 377-82.
20. Schretlen DJ, Inscore AB, Vannorsdall TD, Kraut M, Pearson GD, Gordon B, et al. Serum uric acid and brain ischemia in normal elderly adults. *Neurology* 2007; 69: 1418-23.
21. Bos MJ, Koudstaal PJ, Hofman A, Witteman JCM, Breteler MMB. Uric acid is a risk factor for myocardial infarction and stroke; The Rotterdam Study. *Stroke* 2006; 37: 1503.
22. Seshadri S, Beiser A, Selhub J, Jacques PF, Rosenberg IH, D'Agostino RB, et al. Plasma homocysteine as a risk factor for dementia and Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2002; 346: 476-83.
23. Cho SY, Kim SB, Lee MS, Kim HJ, Yun J, Kim K, et al. Association between elevated homocysteine concentration and Alzheimer's disease, Vascular dementia, and Mild cognitive impairment. *J Korean Neurol Assoc* 2006; 24: 231-8.

24. Herrmann W, Obeid R. *Homocysteine: a biomarker in neurodegenerative disease. Clin Chem Lab Med* 2011; 49: 435-41.
25. Yoon B, Kim YD, Yang DW, Shim YS. *Serum uric acid level according to the severity of white matter changes in Alzheimer's disease. Dementia and Neurocognitive Disorders* 2009; 8: 79-83.
26. Nunomura A, Perry G, Aliev G, Hirai K, Takeda A, Balraj EK, et al. *Oxidative damage is the earliest event in Alzheimer's disease. J Neuropathol Exp Neurol* 2001; 60: 759-67.