

알츠하이머병에서 백질 변화 정도에 따른 혈중 요산 수치

윤보라 · 김용덕 · 양동원* · 심용수*

건양대학교 의과대학 신경과학교실
가톨릭대학교 의과대학 신경과학교실*

Received : June 3, 2009
Revision received : June 4, 2009
Accepted : August 3, 2009

Address for correspondence

Yong-Soo Shim, M.D.
Department of Neurology, The Catholic University of
Korea College of Medicine, Holy Family Hospital, 2
Sosa-dong, Wonmi-gu, Bucheon 420-717, Korea
Tel: +82-32-340-2021
Fax: +82-32-340-2669
E-mail: ysshim@catholic.ac.kr

*This study was supported by a grant of the
Korea Health 21 R&D Project, Ministry of Health,
Welfare, and Family Affairs, Republic of Korea
(A050079).

Serum Uric Acid Level according to the Severity of White Matter Changes in Alzheimer's Disease

Bora Yoon, M.D., Yong-Duk Kim, M.D., Dong-Won Yang, M.D.*,
Yong-Soo Shim, M.D.*

Department of Neurology, Konyang University College of Medicine, Daejeon; Department of
Neurology*, The Catholic University of Korea College of Medicine, Seoul, Korea

Background: Uric acid (UA) is now recognized as a natural antioxidant that has neuroprotective properties. While it has beneficial properties, it may directly induce inflammation and vascular events such as atherosclerosis and stroke. In this study, we examined the relation between serum UA level and the burden of hyperintense signals of the cerebral white matter (WM) on Fluid attenuated inversion recovery (FLAIR) in Alzheimer's disease (AD). **Methods:** The participants in this study consisted of 71 healthy controls and 129 patients with AD. To assess WM ischemic changes in AD patients, deep white matter (DWM) and periventricular white matter (PVWM) changes were scored as separately, and then their sums were also rated. UA levels were compared between a control and AD group. By using analysis of covariance, we investigated the difference of UA level depending on the clinical WM rating scale. The correlation between WM changes and UA levels was also analyzed. **Results:** There was significant difference in UA level between the control and AD group (5.59 ± 1.15 mg/dL vs. 4.67 ± 1.16 mg/dL; $p=0.001$). However, within AD patients, there were no significant differences in UA levels according to the severity of WM changes (4.57 ± 1.22 mg/dL, 4.74 ± 1.03 mg/dL, 4.37 ± 1.39 mg/dL for DWM scores 1,2,3; $p=0.28$, 4.58 ± 1.24 mg/dL, 4.56 ± 1.05 mg/dL, 4.91 ± 1.15 mg/dL for PVWM scores 1,2,3; $p=0.33$ and 4.60 ± 1.20 mg/dL, 4.74 ± 1.06 mg/dL, 4.33 ± 1.40 mg/dL for clinical WM rating scales 1,2,3; $p=0.29$). There was no correlation between the score of Korean version mini-mental status examination and uric acid. **Conclusions:** The serum UA was decreased in the AD patients regardless of WM rating scores, compared with healthy controls. However, based on the result that showed no difference according to the severity of WM change, it should be considered several possible explanations. These suggest that there is seldom relationship between UA and the burden of WM in AD, although the oxidative injuries play an important role in the pathogenesis of AD.

Key Words: Alzheimer's disease, Uric acid, White matter, Antioxidant

서 론

알츠하이머병(Alzheimer's disease)의 병태생리에 관한 여러 가설들이 있다[1]. 그 중 산화(oxidative) 스트레스와[2, 3], 혈관성 인자(vascular component)가 중요한 역할을 한다는 보고가 있다[4-6].

요산은 인체 내에서 두 가지 상반되는 작용을 가진다. 첫째는 항산화제(antioxidant)로서의 역할이다. 요산은 다른 항산화제

들에 비해 거의 10배나 높은 농도로 혈장에 존재하면서 신경보호 효과를 갖는다[7, 8]. 기존의 몇몇 보고들에 의하면, 정상 노인에 비해 알츠하이머병[9-11]이나 경도 인지장애[8], 파킨슨병[12, 13] 환자에서 정상 노인에 비해 혈중 요산 농도가 낮았다. 이는 퇴행성 질환들에서 산화 스트레스에 대한 항산화 기능이 저하되어 있음을 간접적으로 시사하는 소견이다. 둘째는 혈관 염증 반응(vascular inflammation response)의 표지자로서의 역할이다. 요산 수치가 증가하면 저밀도 지단백 콜레스테롤(low-

density lipoprotein cholesterol)의 산화가 증진되고 지질의 과산화(oxidation)를 촉진시키며 산소 자유기(oxygen free radical) 생성을 증가시키고 산화질소(nitric oxide)의 가용성을 감소시킨다. 그 결과 혈관 내피의 기능 이상을 초래하여 이로 인해 백질 변성이 생기고 동맥경화나 뇌혈관질환에 영향을 준다. 뿐만 아니라 혈소판 부착성(adhesiveness)을 증가시켜 혈전 형성을 강화시키며, 병적 상황에서는 혈관 내막을 파괴시키는 독성의 전구산화제(pro-oxidant)로서의 특징을 갖게 될 수 있는데 이것이 동맥경화를 악화시킨다[14, 15]. 이전 연구들에 따르면 요산 증가가 고혈압, 동맥경화, 제2형 당뇨병과 대사성 증후군과 연관이 있고[16-19] 급성 뇌경색 환자에서 요산의 증가가 뇌경색 후의 나쁜 예후(poor outcome)를 예측하는 인자로 인식되기도 한다[20-22]. 아울러 정상 노인에서 요산 수치가 정상 상한치인 경우 기억력에서 낮은 점수를 보였고[23] 요산 수치 증가가 치매나 인지기능 저하의 위험을 높인다고 보고되었다[8, 24]. 정상 노인에서 요산 수치가 정상범위의 상한에 있을 경우 백질 변성의 총량이 높게 나타나 요산 수치 증가가 백질 변성 정도와 양의 상관관계를 보인다는 보고도 있다[25]. 즉, 알츠하이머병 같은 퇴행성 질환에서는 항산화작용의 저하로 요산의 수치가 감소되어 나타날 수 있고 뇌졸중 같은 혈관 질환에서는 혈관 염증 반응이 증가하여 요산의 수치가 증가되어 나타날 수 있다고 하겠다.

저자들은 요산의 상반된 작용을 고려할 때 알츠하이머병 환자에서 백질 변성이 심할수록 요산 수치가 차이가 있을지 궁금하였다. 알츠하이머병에서 백질 변성의 정도에 요산 수치가 증가한다면 혈관염증반응이 항산화 효과보다 우세하게 작용하는 때문이라 추정할 수 있겠다. 따라서 알츠하이머병 환자에서 백질 변화의 심한 정도에 따라 요산 수치의 차이가 있는지를 확인하고자 본 연구를 시작하였다.

대상과 방법

1. 대상

2007년 3월부터 2008년 8월까지 가톨릭대학교 성가병원과 인천성모병원 기억장애 클리닉에 내원하여 알츠하이머병으로 진단받은 환자 129명, 정상 대조군 71명을 대상으로 하였다. 알츠하이머병은 신경과 의사의 문진, 신경학적 검사, 영상검사, 혈액학적 검사, 신경심리 검사를 통하여 National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke-

Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (NINCDS-ADRDA) 진단기준[26]에 근거하여 'probable' 알츠하이머병에 부합하는 환자들을 대상으로 하였고, 환자의 동의를 구한 후 연구를 시행하였다. 정상 성인군은 건강검진센터에서 정기적인 종합건강검진을 받은 사람들을 대상으로 신경과, 신경외과 또는 정신과에서 병을 진단받은 기왕력이 없다고 확인된 사람들 중에서 나이와 성별을 맞추어 선정하였다. 정상 성인군에서 뇌혈관동맥경화와 관련된 위험요인들, 즉 고혈압, 당뇨병, 관상동맥 질환, 고지혈증, 흡연 유무에 대해서는 문진표를 이용하여 조사하였다.

2. 채혈과 혈중 요산 측정(blood sampling and uric acid measurements)

채혈은 전주 정맥(antecubital vein)에서 8시간 금식 후 시행하였다. 혈장 샘플은 채혈 후 10분 이내 원심분리(centrifugation) 후에 -70°C 냉장고에 보관하였다. 요산의 수치는 uricase colorimetry (peroxidase) [27]를 이용하여 구하였다. 그 외 항산화 지표로 알부민, 총 빌리루빈 수치를 얻었다.

3. 이미지 분석

모든 알츠하이머병 환자에서 뇌 자기공명영상검사는 1.5T MRI (MR Gyroscan, Philips, Best, Netherlands, or Magnetom vision, Siemens, Erlangen, Germany)를 사용하였다. Axial T1 (TR 525 ms/TE: 14 ms), T2 강조영상(TR: 3500 ms/TE: 16 ms)과 Fluid attenuated inversion recovery (FLAIR) 영상(TR: 3500 ms/TE: 98 ms)를 5 mm 두께로 절단하여 영상을 얻었다. 백질 병변은 FLAIR 영상에서 미만성 고신호 강도를 보이는 부위로 정하였고 노인성치매임상연구센터(clinical research center for dementia, CRCDC)에서 사용하고 있는 CRCDC-D matrix표에 따라 정성적 분석을 하였다(Table 1). 백질 병변이 뇌실에 바로 근접한 부위는 뇌실주변 백질 변성(periventricular hyperintensity, PVWM)으로 정의하였고, 다른 피질 하 병변인 심부 백질 병변은 심부 백질 변성(deep white matter hyperintensity, DWM)으로 정의하였다. 뇌실주변 백질과 심부 백질 병변은 다음과 같이 각각 셋으로 나누었다. 뇌실 주변 백질: P1) 5 mm 이하-경도, P2) 5-10 mm-중등도, P3) 10 mm 이상-중증, 심부 백질: D1) 10 mm 이하-경도, D2) 10-25 mm-중등도, D3) 25 mm 이상-중증, 이 둘을 종합하여 백질 병변을 다시 경도(1: D1&P1, D1&P2, D1&P3, D2&P1), 중등도(2: D2

&P2, D2&P3, D3&P1, D3&P2), 중증(3; D3&P3) 세 단계로 구분하였다. 두 명의 신경과 의사가 뇌 MRI의 백질 병변 분류를 담당하였다.

4. 통계분석

알츠하이머병 환자군의 인구통계정보, 위험인자와 기본 신경심리검사 결과를 확인하였다. 정상군과 알츠하이머병군 간에 항산화 지표들의 값을 비교하였고(t-test, Chi-square test), 알츠하이머병군의 백질 변화의 정도에 따라 요산 수치에 차이가 있는지 알아보려고 상관분석(ANOVA)을 시행하였다. 또한 알츠하이머병에서 인지기능 장애 정도와 요산 수치, 백질 변화 정도와 요산 수치의 관련성을 알아보기 위해 상관분석(Pearson Correlation analysis)를 시행하였다. 통계처리는 SPSS ver. 13 통계프로그램을 이용하였고, $p < 0.05$ 일 경우 통계적으로 유의한 것으로 판정하였다.

Table 1. Clinical white matter rating based on CRCD D-Table

Deep white matter		Periventricular capping/banding	
D1	<10 mm	P1	Both <5 mm
D2	10-25 mm	P2	Between P1 and P3
D3	>25 mm	P3	At least one of two >10 mm
White matter rating in MRI (1, 2, 3)			
1	D1-P1, D1-P2, D1-P3, D2-P1		
2	D2-P2, D2-P3, D3-P1, D3-P2		
3	D3-P3		

CRCD, clinical research center for dementia.

Table 3. Data of Alzheimer's disease patients group according to white matter severity

	DWM rating				PWWM rating				White matter rating			
	D1	D2	D3	p value	P1	P2	P3	p value	1	2	3	p value
Number	62	56	11		53	39	37		74	47	8	
Age	71.5±8.5	72.5±5.3	74.5±5.4	0.11	72.1±8.9	73.6±5.9	74.9±4.3	0.29	72.3±8.0	74.2±6.9	72.9±5.0	0.37
Sex (M:F)	22:40	20:36	4:07	0.28	17:36	14:25	15:22	0.31	23:51	20:27	3:05	0.22
Edu	5.0±4.2	4.4±4.3	4.7±3.3	0.72	4.6±3.7	4.6±4.0	5.0±4.8	0.84	4.8±4.1	4.9±3.9	4.9±4.2	0.73
K-MMSE	18.0±5.0	16.2±5.7	16.9±5.9	0.2	17.8±5.0	16.4±5.5	16.8±6.1	0.35	17.8±6.1	16.4±5.5	16.5±7.3	0.49
CDR	1.0±0.5	1.2±0.6	1.2±0.5	0.12	1.0±0.4	1.1±0.5	1.2±0.7	0.18	1.0±0.6	1.2±0.7	1.2±0.5	0.13
HBP (%)	24 (38.7)	22 (39.3)	5 (45.5)	0.46	22 (41.5)	14 (35.9)	15 (40.5)	0.39	28 (37.8)	20 (42.6)	3 (37.5)	0.23
DM (%)	12 (19.4)	10 (17.9)	2 (18.2)	0.52	12 (22.6)	6 (15.4)	6 (16.2)	0.31	12 (16.2)	10 (21.3)	2 (25.0)	0.44
CHD (%)	4 (6.5)	3 (5.4)	2 (9.1)	0.45	3 (5.7)	3 (7.7)	3 (8.1)	0.48	5 (6.8)	3 (6.4)	1 (12.5)	0.31
Smoking (%)	11 (17.7)	11 (19.6)	3 (27.3)	0.39	11 (20.8)	8 (20.5)	7 (18.9)	0.35	13 (17.6)	10 (21.3)	2 (25.0)	0.37
Uric acid	4.57±1.22	4.74±1.03	4.37±1.39	0.28	4.58±1.24	4.56±1.05	4.91±1.15	0.33	4.60±1.20	4.74±1.06	4.33±1.40	0.29

DWM, deep white matter; PWWM, periventricular white matter; Edu, education level; K-MMSE, Korean mini-mental state examination; CDR, clinical deterioration scale; HBP, hypertension; DM, diabetes mellitus; CHD, coronary heart disease; uric acid, mg/dL.

결 과

1. 정상군과 알츠하이머병 환자군 간의 비교

정상 대조군과 알츠하이머병 환자군 간의 성별, 나이, 소혈관 동맥경화의 위험요인들인 고혈압, 당뇨, 관상동맥질환, 고지혈증에 대한 유의한 차이는 없었다. 두 군 간에 항산화 지표들을 비교했을 때에는 알츠하이머병 환자군에서 알부민, 총 빌리루빈, 요산 모두에서 통계적으로 유의한 저하 소견을 보였다(Table 2).

2. 알츠하이머병 환자에서 백질 변화의 심한 정도에 따른 비교

알츠하이머병 환자군을 심부 백질의 변화 정도에 따라, 뇌실

Table 2. Demographics and clinical characters of normal control and Alzheimer's disease groups

	Normal	AD	p value
Number	71	129	
Age	70.8±5.1	73.2±7.2	0.56
Sex (M:F)	26:45	46:83	0.12
HBP (%)	27 (38.0)	51 (39.5)	0.39
DM (%)	12 (16.9)	24 (18.6)	0.13
CHD (%)	5 (7.0)	9 (7.0)	0.75
Smoking (%)	14 (19.7)	25 (19.4)	0.51
K-MMSE		17.2±5.8	
Albumin (mg/dL)	4.44±0.17	4.18±0.31	0.02
Total bilirubin (mg/dL)	0.78±0.21	0.60±0.16	0.01
Uric acid (mg/dL)	5.59±1.15	4.67±1.16	0.001

AD, Alzheimer's disease; M, male; F, female; HBP, hypertension; DM, diabetes mellitus; CHD, coronary heart disease; K-MMSE, Korean mini-mental state examination.

주변 백질 변화 정도에 따라, 또한 이 둘을 종합한 전체 백질 변화 정도에 따라 각각 나누어 비교하였다. 심부 백질 변성 정도, 뇌실 주변 백질 변화 정도에 따른 요산 수치를 비교하였을 때 통계적인 유의성이 관찰되지 않았고 전체 백질 변화에 따른 요산 수치를 비교하였을 때에도 큰 차이를 보이지 않았다(Table 3). 알츠하이머병에서 백질변성의 심한 정도와 요산 수치 간에는 관련성을 보이지 않았다. 또한 알츠하이머병에서 인지기능 장애 정도와 요산 수치 간의 관련성을 보기 위한 간이 정신상태 검사(Korean mini-mental state examination, K-MMSE) [28] 점수와 요산 수치를 비교해본 결과 관련성을 보이지 않았다.

고 찰

알츠하이머병의 병태생리에 산화 스트레스와 혈관성 인자가 모두 관여한다고 알려지면서, 두 가지 상반되는 역할을 나타내는 생체 표지자인 요산에 대한 관심이 증가되었다. 본 연구에서는 알츠하이머병 환자군에서 정상군에 비해 요산 수치가 낮게 나타나 저자들의 가설과 이전 연구들에 부합하는 결과를 보였다. 이는 알츠하이머병 환자에서 정상 노인에 비해 항산화 작용 기능 저하가 있음을 시사한다. 그러나 알츠하이머병 환자들 중에서도 백질 변성이 심할수록 요산이 증가되거나 백질 변성 정도에 따라 요산 수치가 차이가 있을 것이라는 저자들의 가설과 다르게, 알츠하이머병 환자들에서 백질 변화의 심한 정도에 따른 요산 수치는 통계적인 차이를 보이지 않았다. 이에 대해서는 다음과 같이 생각할 수 있다. 첫째는, 백질 변성 자체는 혈관 염증 반응이 만성적인 변화로 일어나는데, 요산은 급성기의 혈관 염증 반응을 더 잘 반영하기 때문에 급성기 뇌경색의 결과처럼 큰 차이를 보이지 않았을 가능성이 있다. 둘째는, 백질 변성이 혈관 염증 반응뿐 아니라 만성, 미만성 뇌 저관류(cerebral hypoperfusion)를 포함한 다른 여러 병태 생리 기전과도 관련 있으므로 알츠하이머병에서의 백질 변성은 요산의 혈관 염증 반응보다는 다른 여러 병태 생리 기전과 더 많은 관련이 있을 가능성이 있다[6]. 셋째는, 이미 알츠하이머병에서 요산 수치가 낮은 상태로 유지되는 것으로 보고되었고, 따라서 알츠하이머병에서 혈관 염증 반응에 미치는 요산의 영향도 정상인에 비해서 낮을 수 있다는 점이다. 넷째는, 알츠하이머병 환자들에서는 요산의 상반되는 두 가지 작용 중, 혈관 염증 반응의 지표보다는 항산화 작용의 지표로 우세하게 작용하여 그 차이를 상쇄시켰을 가능성이 있다. 요산 수치가 알츠하이머병 환자군에서 정상군과는 통계적인 차이를 보이거나 백질 변성에 관계없이 환자군 간에는 차

이가 크지 않은 점을 고려할 때 요산이 알츠하이머병 환자에서는 혈관 염증 반응의 표지자로서 보다는 항산화 작용을 대변하는 표지자로서 더 우세한 역할을 할 가능성이 있음을 유추해볼 수 있겠다.

본 연구의 한계점은, 첫째, 연구 대상 대조군 설정에서 대조군들에서 K-MMSE 자료가 없어 이들의 인지기능 정도에 대한 객관적인 비교가 시행되지 못했고, 소혈관 위험인자에 대한 확인이 문진표에 근거했기 때문에 숨겨진 고혈압, 당뇨병, 관상동맥질환, 고지혈증 등이 있을 수 있었다. 항산화 지표에 영향을 줄 수 있는 식이, 영양과 같은 혼란 변수(confounding factor)에 대한 충분한 조사가 이루어지지 못한 아쉬움도 있다. 이와 관련된 영향이나 분석상의 오류를 완전히 배제할 수는 없으나, 우리가 중점적으로 보려고 했던 알츠하이머병 환자군에서는 자세한 문진과 임상병리 검사가 일괄적으로 시행되었기 때문에 혼란 변수에 대한 조사가 비교적 통일되게 이루어졌다고 생각된다. 둘째, 각 군의 대상자 수가 결과를 일반화 시키기에는 상대적으로 적고 단면 연구(cross-sectional study)라는 점도 제한점이다. 또한 알츠하이머병 환자들에서 MRI에서 보이는 백질 변성의 심한 정도를 시각적 척도에만 의존하여 정량적 분석이 이루어지지 못한 아쉬움이 있다. 이런 제한 점에도 불구하고 알츠하이머병에서 백질 변성의 심한 정도는 요산 수치와 연관성이 없음을 확인하였고, 이런 제한점들을 고려하여 향후 병태생리 기전이 다르다고 여겨지는 혈관 치매(vascular dementia) 환자들과의 비교 연구가 이루어진다면 더욱 좋은 결과를 기대할 수 있을 것으로 생각한다.

참고문헌

1. Zhu X, Raina A, Perry G, Smith M. *Alzheimer's disease: the two-hit hypothesis. Lancet Neurol* 2004; 3: 219-26.
2. Mariani E, Polidori M, Cherubini A, Mecocci P. *Oxidative stress in brain aging, neurodegenerative and vascular diseases: an overview. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2005; 827: 65-75.
3. Mecocci P, MacGarvey U, Beal M. *Oxidative damage to mitochondrial DNA is increased in Alzheimer's disease. Ann Neurol* 1994; 36: 747-51.
4. Jellinger K, Attems J. *Prevalence and pathogenic role of cerebrovascular lesions in Alzheimer disease. J Neurol Sci* 2005; 229-230: 37-41.
5. Jellinger K, Mitter-Ferstl E. *The impact of cerebrovascular lesions in Alzheimer disease—a comparative autopsy study. J Neurol* 2003; 250: 1050-5.
6. Fazekas F, Schmidt R, Scheltens P. *Pathophysiologic mechanisms in the*

- development of age-related white matter changes of the brain. *Dement Geriatr Cogn Disord* 1998; 9 (Suppl 1): 2-5.
7. Keller J, Schmitt F, Scheff S, Ding Q, Chen Q, Butterfield D, et al. Evidence of increased oxidative damage in subjects with mild cognitive impairment. *Neurology* 2005; 64: 1152-6.
 8. Euser SM, Hofman A, Westendorp RG, Breteler MM. Serum uric acid and cognitive function and dementia. *Brain* 2009; 132: 377-82.
 9. Rinaldi P, Polidori M, 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.
 10. Kim TS, Pae CU, Yoon WY, 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.
 11. Polidori M, Mattioli P, Aldred S, Cecchetti R, Stahl W, Griffiths H, et al. Plasma antioxidant status, immunoglobulin g oxidation and lipid peroxidation in demented patients: relevance to Alzheimer disease and vascular dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2004; 18: 265-70.
 12. Schiess M, Oh I. Serum uric acid and clinical progression in Parkinson disease: potential biomarker for nigrostriatal failure. *Arch Neurol* 2008; 65: 698-9.
 13. de LL, Koudstaal P, Hofman A, Breteler M. Serum uric acid levels and the risk of Parkinson disease. *Ann Neurol* 2005; 58: 797-800.
 14. Patterson RA, Horsley ET, Leake DS. Prooxidant and antioxidant properties of human serum ultrafiltrates toward LDL: important role of uric acid. *J Lipid Res* 2003; 44: 512-21.
 15. Becker B. Towards the physiological function of uric acid. *Free Radic Biol Med* 1993; 14: 615-631.
 16. Lehto S, Niskanen L, Ronnema T, Laakso M. Serum uric acid is a strong predictor of stroke in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Stroke* 1998; 29: 635-9.
 17. Culleton B, Larson M, Kannel W, Levy D. Serum uric acid and risk for cardiovascular disease and death: the framingham heart study. *Ann Intern Med* 1999; 131: 7-13.
 18. Hayden M, Tyagi S. 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 (Lond)* 2004; 1: 10.
 19. Hozawa A, Folsom A, Ibrahim H, Javier NF, Rosamond W, Shahar E. Serum uric acid and risk of ischemic stroke: the aric study. *Atherosclerosis* 2006; 187: 401-7.
 20. Weir C, Muir S, Walters M, Lees K. Serum urate as an independent predictor of poor outcome and future vascular events after acute stroke. *Stroke* 2003; 34: 1951-6.
 21. Chamorro A, Obach V, Cervera A, Revilla M, Deulofeu R, Aponte J. Prognostic significance of uric acid serum concentration in patients with acute ischemic stroke. *Stroke* 2002; 33: 1048-52.
 22. Cherubini A, Polidori M, Bregnocchi M, Pezzuto S, Cecchetti R, Ingegneri T, et al. Antioxidant profile and early outcome in stroke patients. *Stroke* 2000; 31: 2295-300.
 23. Schretlen D, Inscore A, Jinnah H, Rao V, Gordon B, Pearlson G. Serum uric acid and cognitive function in community-dwelling older adults. *Neuropsychology* 2007; 21: 136-40.
 24. 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.
 25. Schretlen D, Inscore A, Vannorsdall T, Kraut M, Pearlson G, Gordon B, et al. Serum uric acid and brain ischemia in normal elderly adults. *Neurology* 2007; 69: 1418-23.
 26. McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan E. 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.
 27. Gochman N, Schmitz J. Automated determination of uric acid, with use of a uricase-peroxidase system. *Clin Chem* 1971; 17: 1154-9.
 28. Kang Y, Na DL, Hahn S. A validity study on the Korean Mini-Mental State Examination (K-MMSE) in dementia patients. *J Korean Neurol Assoc* 1997; 15: 300-7.