

NGHIÊN CỨU NỒNG ĐỘ HOMOCYSTEINE HUYẾT TƯƠNG Ở BỆNH NHÂN MẮC BỆNH PARKINSON TẠI KHOA NỘI THẦN KINH - BỆNH VIỆN QUÂN Y 103

ThS. Nguyễn Bá Nam

Trường Đại học Hòa Bình

Tác giả liên hệ: nbnam@daihochoabinh.edu.vn

Ngày nhận: 17/02/2025

Ngày nhận bản sửa: 10/4/2025

Ngày duyệt đăng: 24/4/2025

Tóm tắt

Parkinson là bệnh hay gặp ở người cao tuổi, nồng độ homocysteine huyết tương có thể có liên quan tới bệnh nhân (BN) Parkinson. Homocysteine huyết tương là yếu tố nguy cơ đối với bệnh mạch máu và là yếu tố nguy cơ tương đối với bệnh sa sút trí tuệ và trầm cảm. Mục tiêu của bài viết nhằm nghiên cứu sự thay đổi nồng độ homocysteine huyết tương ở BN mắc bệnh Parkinson tại khoa Nội thần kinh - Bệnh viện Quân y 103.

Đối tượng nghiên cứu gồm: 40 BN Parkinson (19 nam, 21 nữ) có tuổi mắc bệnh trung bình là $62,6 \pm 8,78$ và 30 đối tượng làm nhóm chứng. Định lượng nồng độ homocysteine huyết tương bằng phương pháp hóa miễn dịch đo độ đục.

Kết quả cho thấy: nồng độ homocysteine trung bình huyết tương ở nhóm bệnh là $9,77 \pm 4,44 \mu\text{mol/l}$, cao hơn nhóm chứng ($5,80 \pm 1,52 \mu\text{mol/l}$) có ý nghĩa thống kê. Nồng độ homocysteine huyết tương trung bình nhóm bệnh nhân Parkinson có rối loạn nhận thức ($11,39 \pm 2,85 \mu\text{mol/l}$) cao hơn so với các bệnh nhân không có rối loạn nhận thức ($8,90 \pm 4,93 \mu\text{mol/l}$) có ý nghĩa thống kê.

Từ đó, có thể kết luận, nồng độ homocysteine huyết tương có thể tăng ở bệnh nhân Parkinson và bệnh Parkinson có suy giảm nhận thức.

Từ khóa: Bệnh Parkinson, homocysteine huyết tương.

Study on Plasma Homocysteine Levels in Parkinson's Disease Patients at Neurology Department - Military Hospital 103

MA. Nguyen Ba Nam

Hoa Binh University

Corresponding Author: nbnam@daihochoabinh.edu.vn

Abstract

Parkinson's disease is commonly observed in older adults, and plasma homocysteine levels may be associated with the patient suffering from this condition. Elevated homocysteine levels are recognized as a risk factor for vascular diseases and are also linked to dementia and depression.

This study aims to investigate the changes in plasma homocysteine levels among Parkinson's disease patients at the Neurology Department of Military Hospital 103.

The study included 40 Parkinson's patients (19 males and 21 females) with an average age of 62.6 ± 8.78 years, alongside a control group of 30 participants. Plasma homocysteine levels were quantified using a turbidimetric immunoassay method.

The results indicated that the average plasma homocysteine level in the patient group was $9.77 \pm 4.44 \mu\text{mol/l}$, which was significantly higher than that of the control group ($5.80 \pm 1.52 \mu\text{mol/l}$). Additionally, the average plasma homocysteine level in Parkinson's patients with cognitive impairment ($11.39 \pm 2.85 \mu\text{mol/l}$) was notably elevated compared to those without cognitive impairment ($8.90 \pm 4.93 \mu\text{mol/l}$), which was statistically significant.

In conclusion, plasma homocysteine levels may be elevated in Parkinson's disease patients, particularly in those experiencing cognitive decline.

Keywords: Parkinson's Disease, Plasma Homocysteine.

1. Đặt vấn đề

Bệnh Parkinson là bệnh thường gặp trong nhóm bệnh do thoái hóa mạn tính tiến triển của hệ ngoại tháp, đặc biệt là ở người cao tuổi [1]. Homocysteine huyết tương là yếu tố nguy cơ đối với bệnh mạch máu và là yếu tố nguy cơ tương đối đối với bệnh sa sút trí tuệ và trầm cảm [2]. Nguyên nhân thông thường gây tăng homocysteine huyết tương là thiếu axit folic và vitamin B12 [3]. Tuy vậy, các BN bị bệnh Parkinson có thể bị tăng homocysteine huyết tương do methyl hóa levodopa và dopamin bởi COMT, một enzym sử dụng S-adenosylmethionine như là một chất cho methyl và enzym này nhường adenosylhomocysteine. Vì adenosylhomocysteine được biến đổi nhanh thành homocysteine, nên điều trị bằng levodopa có thể làm cho BN tăng nguy cơ bị bệnh mạch máu, bệnh sa sút trí tuệ và trầm cảm do tăng mức homocysteine [4]. Việc đánh giá mối liên quan giữa nồng độ homocysteine huyết tương với lâm sàng và điều trị bệnh Parkinson có ý nghĩa quan trọng trong điều trị và tiên lượng bệnh.

Ở Việt Nam, chưa có nghiên cứu nào đề cập đến việc định lượng và đánh giá sự thay đổi nồng độ homocysteine huyết tương ở bệnh nhân Parkinson.

Mục tiêu bài viết nhằm xác định nồng độ homocysteine huyết tương ở nhóm nghiên cứu.

2. Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Gồm 40 bệnh nhân được chẩn đoán mắc bệnh Parkinson và 30 người không bị bệnh Parkinson có đặc điểm về tuổi, giới, học vấn tương tự nhóm bệnh, điều trị tại khoa Nội thần kinh - Bệnh viện Quân y 103.

2.2. Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân nghiên cứu

Chọn BN theo tiêu chuẩn chẩn đoán lâm sàng bệnh Parkinson của Hội Ngân hàng não thuộc Hội bệnh Parkinson Vương Quốc Anh [5].

Tiêu chuẩn chọn nhóm chứng: Là các đối tượng BN đang điều trị tại khoa A4 - Bệnh viện Quân y 103 có độ tuổi, giới tương tự nhóm nghiên cứu.

Tiêu chuẩn loại trừ: Không mắc các bệnh có liên quan tới nguy cơ tăng nồng độ homocysteine huyết tương như: đột quỵ não, nội tiết, bệnh tim mạch, thận.

2.3. Phương pháp nghiên cứu

Nghiên cứu theo phương pháp tiến cứu, mô tả, cắt ngang, có đối chứng:

Đánh giá mức độ rối loạn vận động theo thang điểm thống nhất đánh giá bệnh Parkinson phần III (UPDRS) [5].

Đánh giá giai đoạn bệnh theo Hoehn và Yahr.

Đánh giá chức năng nhận thức tổng quát: Sử dụng trắc nghiệm đánh giá trạng thái tâm trí tối thiểu của Folstein (MMSE).

Định lượng nồng độ homocysteine huyết tương: Nồng độ homocysteine huyết tương được định lượng lúc đói bằng phương pháp hóa miễn dịch đo độ đục, thực hiện tại Khoa Sinh hóa - Bệnh viện Quân y 103. Giá trị bình thường nồng độ homocysteine huyết tương theo khuyến cáo của nhà sản xuất là 5-15 $\mu\text{mol/L}$.

Xử lý số liệu bằng phần mềm Excel 2010, Epi 2005.

3. Kết quả nghiên cứu

3.1. Đặc điểm chung của nhóm nghiên cứu

Bảng 3.1. Đặc điểm về tuổi

Nhóm Nhóm tuổi	Nhóm bệnh (n=40)		Nhóm chứng (n=30)	
	Số lượng	Tỷ lệ (%)	Số lượng	Tỷ lệ (%)
40 - 49	3	7,5	1	3,3
50 - 59	10	25,0	8	26,7
60 - 69	19	47,5	16	53,3
≥ 70	8	20,0	5	16,7
Tuổi trung bình	62,6 ± 8,78		63,77 ± 9,27	
p	>0,05			

Nhận xét: Tuổi của BN nghiên cứu chủ yếu phân bố ở lứa tuổi từ 50 trở lên chiếm 92,5%, trong đó, lứa tuổi từ 60 - 69 có tỷ lệ cao nhất là 47,5%. Tuổi trung

bình của nhóm bệnh là 62,6 $\pm$ 8,78. Sự khác biệt về tuổi giữa nhóm bệnh và nhóm chứng không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

Bảng 3.2. Đặc điểm về giới ở nhóm nghiên cứu

Nhóm Giới	Nhóm bệnh (n=40)		Nhóm chứng (n=30)		p
	Số lượng	Tỷ lệ %	Số lượng	Tỷ lệ %	
Nam	19	47,5	14	46,7	>0,05
Nữ	21	52,5	16	53,3	>0,05

Nhận xét: Tỷ lệ nữ mắc bệnh là tương đồng với nam. Sự khác biệt về giới giữa nhóm bệnh và nhóm chứng không có ý nghĩa thống kê với $p>0,05$.

Bảng 3.3. Đặc điểm giai đoạn bệnh theo Hoehn và Yahr (n=40)

Giai đoạn	Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)
Giai đoạn I	6	15,0
Giai đoạn II	23	57,5
Giai đoạn III	8	20,0
Giai đoạn IV	3	7,5

Nhận xét: Số lượng BN mắc bệnh chủ yếu ở giai đoạn II và III chiếm tỷ lệ 77,5%, trong đó, cao nhất ở giai đoạn II (57,5%). Giai đoạn IV là ít nhất, có 3 BN chiếm 7,5%.

Bảng 3.4. Đặc điểm mức độ bệnh theo thang điểm UPDRS

Mức độ	Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)
Nhẹ (1 - 14 điểm)	8	20,0
Vừa (15 - 28 điểm)	24	60,0
Nặng (29 - 42 điểm)	8	20,0
Rất nặng (43 - 56 điểm)	0	0
Tổng	40	100

Nhận xét: Phần lớn BN bị bệnh ở mức độ vừa (60,0%), mức độ rất nặng không có BN nào, mức độ nhẹ và mức độ nặng đều có 8 BN chiếm tỷ lệ 20,0%.

3.2. Kết quả nghiên cứu nồng độ homocysteine huyết tương

Bảng 3.5. Nồng độ homocysteine trung bình nhóm bệnh và nhóm chứng

Nhóm	Nhóm bệnh (n = 40)	Nhóm chứng (n = 30)
Nồng độ homocysteine trung bình	9,77 ± 4,44	5,80 ± 1,52
p	p<0,001	

Nhận xét: Nồng độ homocysteine trung bình ở nhóm bệnh là 9,77 ± 4,44μmol/l cao hơn nhóm chứng (5,80 ± 1,52 μmol/l), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$).

Bảng 3.6. Nồng độ homocysteine trung bình theo giới

Nhóm	Nhóm bệnh (n=40)		Nhóm chứng (n=30)	
	Nam	Nữ	Nam	Nữ
Số lượng (n)	19	21	14	16
Nồng độ homocysteine trung bình	9,96 ± 2,92	9,60 ± 5,55	6,06 ± 1,36	5,57 ± 1,66
p	>0,05		>0,05	

Nhận xét: Nồng độ homocysteine trung bình ở nam và nữ trong cả 2 nhóm bệnh và nhóm chứng là tương đồng nhau.

Sự khác biệt nồng độ homocysteine giữa nam và nữ là không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

Bảng 3.7. Mối liên quan giữa suy giảm nhận thức và nồng độ homocystein trung bình ở nhóm bệnh

Suy giảm nhận thức	Số lượng (n=40)	Nồng độ Hcy trung bình	p
Có suy giảm nhận thức	14	11,39 ± 2,85	<0,05
Không suy giảm nhận thức	26	8,90 ± 4,93	

Nhận xét: Nồng độ homocysteine trung bình ở những BN có suy giảm nhận thức (11,39 ± 2,85 μmol/l) cao hơn ở những

BN không có suy giảm nhận thức (8,90 ± 4,93 μmol/l), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Bảng 3.8. Nồng độ homocysteine trung bình ở BN dùng và không dùng L - Dopa

Nhóm	Không sử dụng L-Dopa	Sử dụng L-Dopa
Số lượng (n=40)	30	10
Nồng độ homocysteine trung bình ($\bar{X} \pm SD$)	8,61 ± 3,06	10,16 ± 4,80
p	>0,05	

Nhận xét: Nồng độ homocysteine trung bình ở nhóm có sử dụng L-dopa (10,16 ± 4,80 μmol/l) cao hơn ở nhóm không sử dụng L-Dopa (8,61 ± 3,06 μmol/l), tuy nhiên, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

4. Bàn luận

4.1. Đặc điểm chung nhóm nghiên cứu

4.1.1. Đặc điểm về tuổi và giới

Theo đa số tác giả, bệnh Parkinson là bệnh của người cao tuổi, thường khởi phát ở người trên 50 tuổi, tuổi hay gặp nhất là 60 - 70 tuổi. Cả nam và nữ đều mắc bệnh Parkinson, tuy nhiên, các tác giả cho rằng tỷ lệ nam mắc bệnh Parkinson cao hơn nữ [6-8]. Có nhiều giả thiết được đưa ra nhưng nhìn chung, các tác giả đều thống nhất ý kiến là có sự khác biệt giữa nam và nữ [9-10]. Đặc biệt là hiệu quả bảo vệ của hormone estrogen đối với tế bào tiết dopamin, hơn nữa, nam giới có nguy cơ tiếp xúc môi trường độc hại nhiều hơn nữ [2,6,11].

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy tuổi mắc bệnh của nhóm bệnh là 62,6 ± 8,78, tương tự so với các nghiên cứu trước đây. Chúng tôi chọn cách ngẫu nhiên thấy rằng số BN nam chiếm 47,5%, số BN nữ là 52,5%, tỷ lệ nữ nhiều hơn nam. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi có sự khác biệt với các nghiên cứu khác có thể do nhóm bệnh có cỡ mẫu nhỏ, thời gian thu nhận mẫu ngắn nên chưa đủ để thể hiện đặc điểm về phân bố giới tính của bệnh. Chúng tôi chọn nhóm chứng có tuổi trung bình và giới tương tự nhóm bệnh.

4.1.2. Đặc điểm về mức độ bệnh và giai đoạn bệnh

Nhóm nghiên cứu chúng tôi thấy rằng: Giai đoạn I có 6 BN (15,0%); giai đoạn II: 23 BN (57,5%); giai đoạn III: 8 BN (20,0%); giai đoạn IV: 3 BN (7,5%). Về mức độ bệnh thì mức độ nhẹ có 8 BN (20,0%); mức độ vừa: 24 BN (60,0%) và mức độ nặng: 8 BN (20,0%).

Như vậy, số lượng BN đến khám và điều trị ở giai đoạn II và III chiếm tỷ lệ cao (77,5%), mức độ nặng và vừa là 80%. Điều này chứng tỏ sự quan tâm cũng như sự hiểu biết về bệnh Parkinson trong cộng đồng còn chưa cao. Có lẽ do tâm lý người bệnh khi ở giai đoạn I, bệnh còn nhẹ chưa ảnh hưởng nhiều đến hoạt động sinh hoạt hàng ngày nên thường muốn điều trị ngoại trú, điều trị không thường xuyên hoặc không điều trị. Khi bệnh tiến triển sang giai đoạn sau, bắt đầu có sự ảnh hưởng tương đối đến sinh hoạt hàng ngày, lúc đó, BN mới đến viện điều trị. Đồng thời, với sự tiến bộ của y học, việc điều trị và sử dụng các thuốc cũng làm chậm tiến triển của bệnh và kéo dài thêm thời gian ở mỗi giai đoạn bệnh, do đó, số BN ở giai đoạn IV và V rất thấp (3 BN ở giai đoạn IV, không có BN ở giai đoạn V), các BN này chủ yếu do điều trị muộn và không thường xuyên.

Như vậy, kết quả nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với các tác giả trên.

4.2. Kết quả xét nghiệm nồng độ homocysteine huyết tương ở BN Parkinson

Từ Bảng 3.5 đến Bảng 3.7, chúng tôi thấy nồng độ homocysteine trung bình ở nhóm bệnh

là $9,77 \pm 4,44 \mu\text{mol/L}$ và nhóm chứng $5,80 \pm 1,52 \mu\text{mol/L}$. Như vậy, nồng độ homocysteine trung bình ở nhóm bệnh cao hơn nhóm chứng và có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Ở cả hai nhóm thì nồng độ homocysteine ở nam và nữ là tương đương nhau. Trong nhóm bệnh, nồng độ homocysteine ở nhóm BN có suy giảm nhận thức ($11,39 \pm 2,85 \mu\text{mol/L}$) cao hơn ở những BN không có suy giảm nhận thức ($8,90 \pm 4,93 \mu\text{mol/L}$), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê.

Zoccolella, Stefano và cs [12] thấy rằng homocysteine huyết tương có liên quan đến cả suy giảm nhận thức và sa sút trí tuệ. Các tác giả so sánh những BN có sa sút trí tuệ và không sa sút trí tuệ với nhóm khỏe mạnh và thấy nồng độ homocysteine cao hơn ở những BN bị bệnh Parkinson so với nhóm chứng ($17,5 \pm 10,2 \mu\text{mol/l}$ so với $11 \pm 4,1 \mu\text{mol/l}$; $p < 0.00001$), homocysteine cao hơn ở nhóm parkinson có sa sút trí tuệ so với nhóm không có sa sút trí tuệ ($20,7 \pm 12,1 \mu\text{mol/l}$ so với $15,8 \pm 8,5 \mu\text{mol/l}$; $p = 0,002$).

Gayle Helane Doherty [13] cho rằng homocysteine có thể làm tăng mức độ stress oxy hóa tế bào vì nó là một tác nhân oxy hóa mạnh theo đúng nghĩa của nó và có thể điều chỉnh các enzym chống oxy hóa.

Về ảnh hưởng của homocysteine đối với bệnh Parkinson, tác giả cho rằng chưa có sự thống nhất và cơ chế khá phức tạp. Trong một mô hình chuột của bệnh Parkinson, cho thấy rằng homocysteine có thể gây độc cho hệ thống dopaminergic, từ đó, homocysteine được tham gia vào cơ chế bệnh sinh của bệnh Parkinson.

Một nghiên cứu tại Đại học Trung tâm Y tế Tây Nam Texas [14] báo cáo về nồng độ homocysteine cao ảnh hưởng đến BN Parkinson. Họ phát hiện ra rằng khoảng một phần ba trong số 97 BN có nồng độ homocysteine cao. Những BN này có suy giảm nhận thức hơn những người có homocysteine bình thường. Các tác giả nghi ngờ nồng độ homocysteine cao có liên quan đến thuốc và được theo dõi trong quá trình điều trị.

Padraig E. và cs [15] nghiên cứu 97 BN, các tác giả thấy rằng: Nhóm có nồng độ homocysteine cao có độ tuổi cao hơn (68 so

với 62 năm), nhưng có nồng độ vitamin B12 và folate trong huyết tương tương tự nhau (là các chất tham gia chuyển hóa homocysteine). Nhóm BN có tăng homocysteine máu bị trầm cảm hơn. Các tác giả kết luận BN bị bệnh Parkinson kèm tăng homocysteine máu có nhiều khả năng bị trầm cảm và suy giảm nhận thức hơn so với BN homocysteine máu bình thường.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi từ Bảng 3.8 thấy rằng nồng độ homocysteine ở nhóm có sử dụng L-dopa và không sử dụng L-dopa khác biệt không có ý nghĩa thống kê. Điều này có thể giải thích do lượng BN còn ít, liều lượng sử dụng L-dopa thấp (200 - 400mg), thời gian sử dụng còn ngắn nên có thể chưa ảnh hưởng tới nồng độ homocysteine huyết tương.

Nghiên cứu về vấn đề này, Yoon Jung Han và cộng sự [16] đã thấy nồng độ homocysteine cao hơn đáng kể ở những BN bị bệnh Parkinson có sử dụng L-dopa so với các nhóm chứng và nhóm không sử dụng L-Dopa.

John D.Rogers và cs [4] thấy nồng độ homocysteine huyết tương trung bình cao hơn đáng kể ở những BN được điều trị bằng levodopa ($16,1 \pm 6,2 \mu\text{mol/l}$), so với BN chưa từng điều trị levodopa ($12,2 \pm 4,2 \mu\text{mol/l}$; $p < 0,001$).

Kết luận

Nghiên cứu 40 bệnh nhân mắc bệnh Parkinson có tuổi trung bình là $62,6 \pm 8,78$ và 30 đối tượng nhóm chứng, chúng tôi rút ra kết luận sau: Nồng độ homocysteine trung bình huyết tương ở nhóm bệnh là $9,77 \pm 4,44 \mu\text{mol/l}$, cao hơn nhóm chứng ($5,80 \pm 1,52 \mu\text{mol/l}$) và có ý nghĩa thống kê, nhưng vẫn ở trong giới hạn bình thường, không có sự khác biệt về nồng độ homocysteine giữa nam và nữ; Ở nhóm bệnh nhân Parkinson có rối loạn nhận thức thì nồng độ homocysteine huyết tương ($11,39 \pm 2,85 \mu\text{mol/l}$) cao hơn so với các bệnh nhân không có rối loạn nhận thức ($8,90 \pm 4,93 \mu\text{mol/l}$), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê; Nồng độ homocysteine trung bình ở nhóm bệnh nhân dùng L-dopa cao hơn nhóm không dùng L-dopa nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê.

Tài liệu tham khảo

- [1] N. V. Chương, *Một số bệnh thoái hóa di truyền hệ thần kinh*. Hà Nội: NXB Y học, 2006, tr. 67-97.
- [2] N. Du, *Nghiên cứu đặc điểm của rối loạn nhận thức và rối loạn vận động ở bệnh nhân mắc bệnh Parkinson cao tuổi*, Luận văn thạc sỹ, Học viện Quân y, 2009.
- [3] Bộ môn Sinh lý học, Trường Đại học Y Hà Nội, *Sinh lý học*, tập II. Hà Nội: NXB Y học, 2000, tr. 188-370.
- [4] J. D. Rogers *et al.*, "Elevated plasma homocysteine levels in patients treated with levodopa: association with vascular disease," *Arch. Neurol.*, vol. 60, no. 1, pp. 59-64, 2003, doi: 10.1001/

archneur.60.1.59.

- [5] L. Đ. Hình, *Bệnh Parkinson*. Hà Nội: NXB Y học, 2001.
- [6] N. T. Anh, *Nghiên cứu một số đặc điểm chức năng nhận thức ở bệnh nhân Parkinson cao tuổi*, Luận văn thạc sỹ Y học, Trường Đại học Y Hà Nội, 2008.
- [7] N. V. Chương and N. Đ. Sơn, “Nhận xét lâm sàng và điều trị bệnh Parkinson”, *Báo Khoa học và Phát triển*, tr. 124-126, tháng 9, 2000.
- [8] N. V. Chương and N. Đ. Sơn, *Nhận xét lâm sàng và điều trị bệnh Parkinson*, trong *Công trình nghiên cứu khoa học*, tập III, Học viện Quân y - Viện 103, Hà Nội: NXB QĐND, 2000, tr. 335-337.
- [9] N. V. Chương and N. Đ. Sơn, *Thực hành lâm sàng thần kinh học, tập III: Bệnh học thần kinh*. Hà Nội: NXB Y học, 2005, tr. 136-160.
- [10] L. Q. Cường, *Bệnh và hội chứng Parkinson*. Hà Nội: NXB Y học, 2002.
- [11] N. Du and L. Q. Cường, “Nghiên cứu mối liên quan giữa tiến triển rối loạn vận động và chức năng nhận thức ở bệnh nhân Parkinson cao tuổi,” *Tạp chí Y Dược học Quân sự*, số 2, tr. 81-85, 2010.
- [12] S. Zoccollella, C. dell’Aquila *et al.*, “Hyperhomocysteinemia in levodopa-treated patients with Parkinson’s disease dementia,” *Mov. Disord.*, vol. 24, no. 7, pp. 1028-1033, 2009, doi: 10.1002/mds.22511.
- [13] G. H. Doherty, “Homocysteine and Parkinson’s Disease: A Complex Relationship,” *J. Neurol. Disord.*, 2013, doi: 10.4172/jnd.1000107.
- [14] Researchers at the University of Southwestern Medical Texas Center, “How high homocysteine affects Parkinson’s patients,” *TeleManagement*. [Online]. Available: <http://www.telemanagement.ca/2013/08/homocysteine-is-a-link-between-parkinsons-disease-and-depression>.
- [15] P. E. O’Suilleabhain, V. Sung *et al.*, “Elevated plasma homocysteine level in patients with Parkinson disease: motor, affective, and cognitive associations,” *Arch. Neurol.*, vol. 61, no. 6, pp. 865-868, 2004, doi: 10.1001/archneur.61.6.865.
- [16] J. H. Yoon, J. S. Lee *et al.*, “Endothelial dysfunction and hyperhomocysteinemia in Parkinson’s disease: Flow-mediated dilation study,” *Mov. Disord.*, vol. 29, no. 12, 2014, doi: 10.1002/mds.26005.