

Vitamin E i neurodegenerativne bolesti

Cmrk, Tena

Undergraduate thesis / Završni rad

2021

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Department of Chemistry / Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Odjel za kemiju**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:182:289306>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-12-19**

Repository / Repozitorij:

[Repository of the Department of Chemistry, Osijek](#)



Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku
Odjel za kemiju
Preddiplomski studij kemije

Tena Cmrk
Vitamin E i neurodegenerativne bolesti
Završni rad

Mentor: doc.dr.sc. Ana Amić

Osijek, 2021. godina

Sažetak

Vitamin E je biološki važna molekula koja, između ostalog, djeluje kao zaštita od štetnog djelovanja slobodnih radikala. Obzirom na strukturu, može se pojaviti kao tokoferol ili tokotrienol. Svaki od njih pojavljuje se u četiri varijante: α , β , γ i δ . Najaktivniji je α -tokoferol koji je zajedno s β -tokoferolom izoliran iz ulja pšeničnih klica. Kao antioksidans, vitamin E štiti biomakromolekule (npr. polinezasićene masne kiseline) od oksidacijskog stresa i posljedičnih oštećenja. Neurodegenerativne bolesti su bolesti središnjeg živčanog sustava koje karakterizira oštećenje i smrt živčanih stanica mozga i leđne moždine. Neke od neurodegenerativnih bolesti su Alzheimerova bolest, Parkinsonova bolest te amiotrofična lateralna skleroza. Živčane stanice još nazivamo i neuroni, a njihova uloga je da stvaraju, primaju i prenose živčani impuls. Tako, živčane stanice imaju jednu od najvažnijih uloga pomoću koje možemo komunicirati, kretati se, hraniti i sl. Narušavanjem funkcije i građe membrana živčanih stanica gubimo sve prethodno navedene funkcije. Budući da vitamin E kao antioksidans štiti membrane živčanih stanica, on tako pomaže u sprječavanju nastanka neurodegenerativnih bolesti te kod oboljelih osoba usporava razvoj simptoma i napredovanja same bolesti.

Ključne riječi: vitamin E, neurodegenerativne bolesti, tokoferol, antioksidansi

Abstract

Vitamin E is a biologically important molecule that, among other activities, acts as protection against the harmful effects of free radicals. Based on its structure, it can appear as tocopherol or tocotrienol. Each of them appears in four variants: α , β , γ and δ . The most active is α -tocopherol which together with β -tocopherol is isolated from wheat germ oil. As an antioxidant, vitamin E protects biomacromolecules (e.g., polyunsaturated fatty acids) from oxidative stress and consequent damage. Neurodegenerative diseases are diseases of the central nervous system characterized by the damage and death of the nerve cells of the brain and spinal cord. Some of the neurodegenerative diseases are Alzheimer's disease, Parkinson's disease and amyotrophic lateral sclerosis. Nerve cells are also called neurons, and their role is to generate, receive and transmit nerve impulses. Thus, nerve cells have one of the most important roles by which we can communicate, move, feed, etc. By disrupting the function and markup of membranes of nerve cells, we lose all the aforementioned functions. Because vitamin E as an antioxidant protects the membrane of nerve cells, it thus helps prevent the development of neurodegenerative diseases and slows the development of symptoms in patients and ultimately the disease.

Key words: vitamin E, neurodegenerative diseases, tocopherol, antioxidants

SADRŽAJ

1. UVOD	1
2. LITERATURNI PREGLED	2
2.1. Otkriće vitamina E i njegova kemijska struktura.....	2
2.2. Biosinteza i metabolizam vitamina E	4
2.3. Biološka aktivnost vitamina E i uloga u organizmu	7
2.4. Biološka funkcija α -tokoferola	8
2.5. Nedostatak vitamina E u organizmu	10
2.6. Neurodegenerativne bolesti	11
2.6.1. Vitamin E i Alzheimerova bolest	12
2.6.2. Vitamin E i Parkinsonova bolest	13
2.6.3. Vitamin E i Huntingtonova bolest.....	15
2.6.4. Vitamin E i multipla skleroza.....	17
2.6.5. Vitamin E i amiotrofična lateralna skleroza	19
3. ZAKLJUČAK	22
4. LITERATURNA VRELA.....	23

1. UVOD

Vitamini su organske molekule najčešće biljnog podrijetla koje se ne mogu sintetizirati u organizmu u količinama u kojima su potrebni organizmu nego ih treba unositi hranom. Vitamin E prvi puta je izoliran 1920.-tih godina iz ulja pšeničnih klica. Vitamin E je 1968. godine proglašen antioksidansom od strane Američkog odbora za nutritivne vrijednosti (*American Food Nutrition Board*) [1].

Vitamin E se može pojaviti u dvije različite strukture, a to su tokoferoli i tokotrienoli. Ove dvije strukture nemaju zajednička kemijska svojstva, ali imaju zajedničku strukturnu skupinu. Ta skupina je kroman-6-ol. Možemo ga pronaći u prirodnoj formi ili ga sintetizirati. Vitamin E netopljiv je u vodi, ali se otapa u mastima, uljima i nepolarnim otapalima. Poznato je kako je vitamin E snažan antioksidans koji štiti polinezasićene masne kiseline od štetnih slobodnih radikala pa samim time štiti i stanične membrane [2].

Slobodni radikali u organizmu nastaju kada je organizam izložen štetnim čimbenicima okoliša kao što je dim od cigareta ili zagađen zrak. Vitamin E, osim što štiti stanične membrane, od oksidacijskog stresa i oštećenja štiti i ostale biomakromolekule, kao što je DNA. Vitamin E je i važan posrednik koji štiti stanice i staničnu komunikaciju [3].

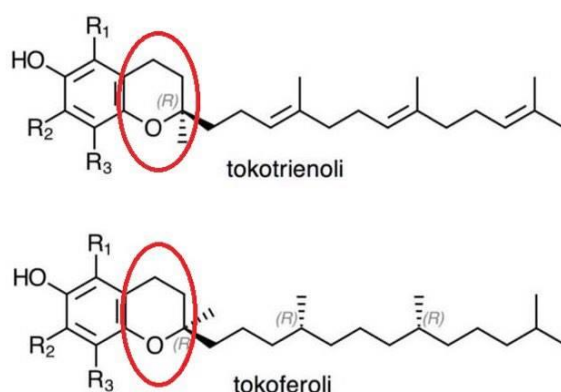
Neurodegenerativne bolesti su bolesti kod koji strada središnji živčani sustav. Osobama oboljelima od neurodegenerativnih bolesti izumiru živčane stanice u mozgu i leđnoj moždini. Ove bolesti su progresivne, a u njih se ubrajaju Alzheimerova bolest, Huntingtonova bolest, amiotrofična lateralna skleroza i još mnoge druge. Etiologija ovih bolesti nije u potpunosti razjašnjena. Tako se smatra da su ove bolesti genetski nasljedne, ali i da ih osoba može steći za života. Cilj ovog rada je istražiti utječe li vitamin E na neurodegenerativne bolesti i kako, vidjeti na koji način vitamin E djeluje na simptome ovih bolesti te utvrditi postoji li mogućnost ublažavanja simptoma i smanjenja napredovanja ovih bolesti [4].

2. LITERATURNI PREGLED

2.1. Otkriće vitamina E i njegova kemijska struktura

Vitamin E je prvi puta otkriven kada je i otkriveno da postoji određena komponenta u biljnom ulju koja je važna za plodnost štakora. Evans i Bishop su 1922. prvi uveli izraz „vitamin E“. Kasnije su pronađene slične komponente u biljnom ulju iz čega su zaključili da postoji nekoliko spojeva koji sličje vitaminu E ili biološkom aktivnošću ili po kemijskom sastavu. 1936. godine su izolirana dva spoja, α -tokoferol i β -tokoferol iz ulja pšeničnih klica. Američki odbor za nutritivne vrijednosti (*American Food Nutrition Board*) je 1968. godine objavio kako je vitamin E antioksidans važan za potpunu obnovu tkiva [1].

Vitamin E poznat je još i pod nazivima faktor „X“, vitamin plodnosti ili antisterilitetni vitamin. Ovaj vitamin se ubraja u skupinu tokoferola. Tokoferoli su spojevi koji se u prirodi nalaze u dvije grupe koje nemaju ista kemijska svojstva, ali imaju zajedničku strukturnu skupinu (kroman-6-ol). Kroman-6-ol može formirati tokole i tokotrienole. Tokoli nastaju tako što se kroman-6-ol supstituira zasićenim izoprenoidnim lancem C₁₆, a kad se supstituira s nezasićenim izoprenoidnim lancem C₁₆ on formira tokotrienoli. Razlika između ove dvije skupine vitamina E je u broju dvostrukih veza. Naime, tokoferoli u ugljikovodičnom lancu nemaju dvostruku vezu, dok tokotrienoli u ugljikovodičnom lancu sadrže tri dvostruke veze (Slika 1.) [2].



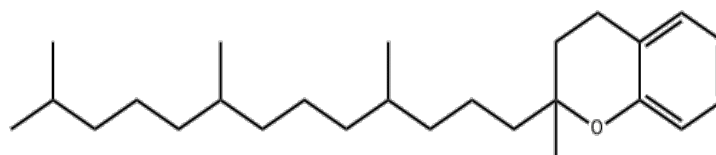
Slika 1. Strukturni prikaz tokoferola i tokotrienola s crveno označenim prstenom A [5].

Reakcije kojima su podložni tokoferoli su hidrosimetiliranje, klorometiliranje i nitroziranje. Tokoferoli sadrže slobodnu hidroksilnu skupinu koja je podložna nizu različitih

reakcija, a to su: alkiliranje, fosforiliranje ili pak aciliranje. Vitamin E je topljiv u mastima, uljima i nepolarnim otapalima, a ima ulogu uklanjanja slobodnih radikala koji mogu oštetiti stanice i poboljšava imunološku funkciju. Možemo reći da je vitamin E zaštitnik lipidnih struktura u tijelu. Ovaj spoj se pretežito nalazi u životinjskom tkivu budući da je topljiv u mastima zbog čega se u njima skladišti. Svi prirodni spojevi tokoferola su metilni derivati tokola, tj. 2-metil-2-(4',8',12'-trimetiltridecil)-6-kromola (Slika 2.), što znači da imaju metilne skupine na različitim položajima u aromatskom prstenu te se razlikuju i po broju metilnih skupina (Tablica 1.) [2].

Tablica 1. Prikaz položaja metilnih skupina kod četiri oblika tokoferola [5].

Naziv	$-R_1$	$-R_2$	$-R_3$
α -tokoferol	$-CH_3$	$-CH_3$	$-CH_3$
β -tokoferol	$-CH_3$	$-H$	$-CH_3$
γ -tokoferol	$-H$	$-CH_3$	$-CH_3$
δ -tokoferol	$-H$	$-H$	$-CH_3$



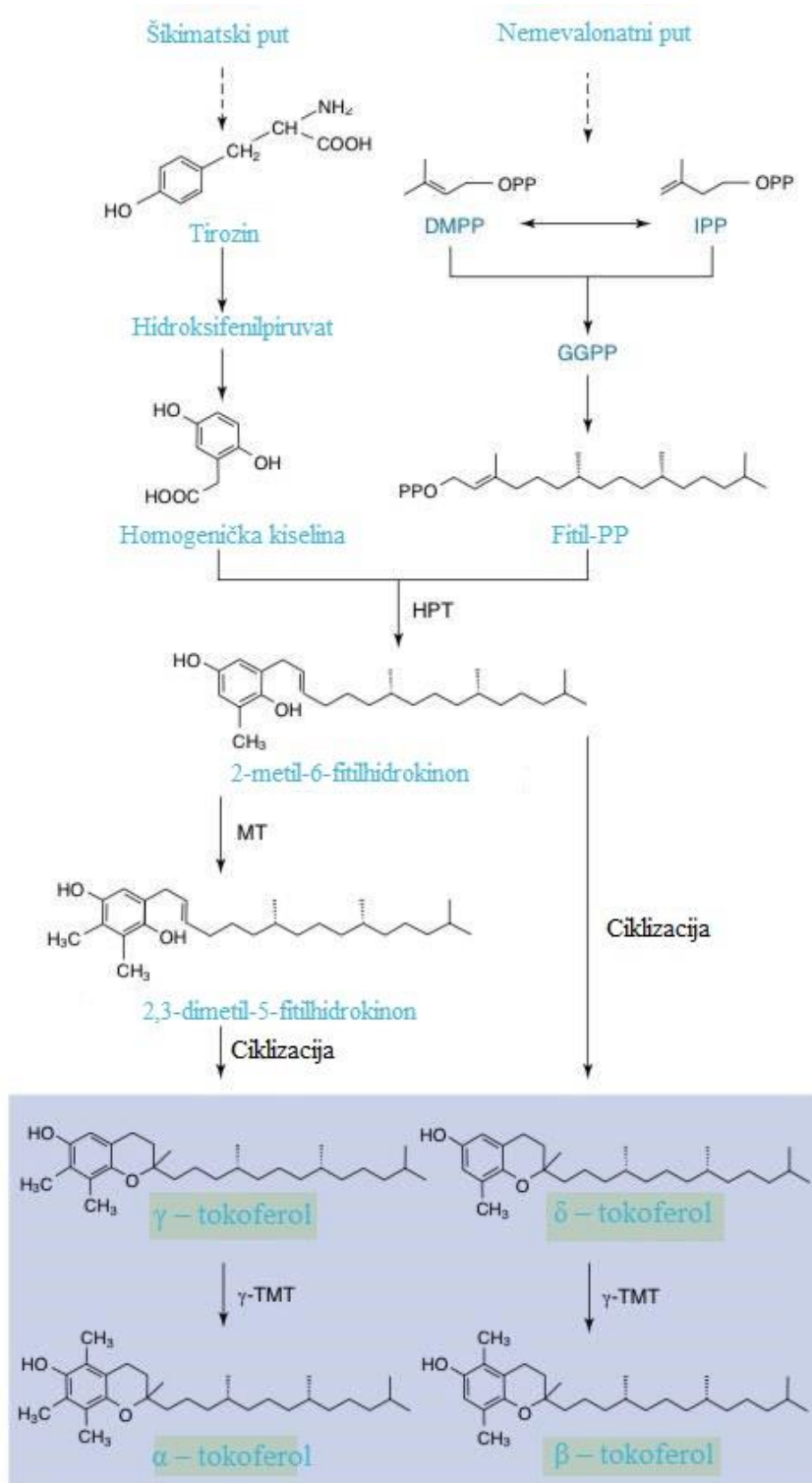
Slika 2. Strukturni prikaz 2-metil-2-(4',8',12'-trimetiltridecil)-6-kromola [2].

Struktura ovih spojeva sastoji se od kromalnog prstena na kojem se nalazi hidroksilna skupina koja može otpustiti vodikov atom kojim se reduciraju slobodni radikali. Osim prstena sadrži i bočni lanac koji je hidrofoban i omogućuje vitaminu da prođe kroz biološke membrane. Također postoje i α , β , γ i δ -tokotrienoli. Tokoferoli se nalazi u raznim prehrambenim namirnicama kao što je uljana repica, sojino ulje, lisnato povrće, jaja ili suncokret [2].

2.2. Biosinteza i metabolizam vitamina E

Biosinteza vitamina E započinje kondenzacijom polarnog aromatskog prstena u homogentizatu (engl. *homogentisate*, HGA) koji je nastao šikimatskim putem pomoću fitil pirofosfata. Reakciju kondenzacije kataliziraju tri vrste HGA prenilttransferaza od kojih svaka ima svoj specifičan supstrat. Sintezu tokoferola katalizira HGA fitiltransferaza (HPT) koja je pronađena u cijanobakterijama i u biljci *Arabidopsis thaliana* (L.) Heynh. Fitil pirofosfat je izveden iz nemevalonatnog puta pomoću homogentizat prenilttransferaze i on određuje vrstu tokoferola [6].

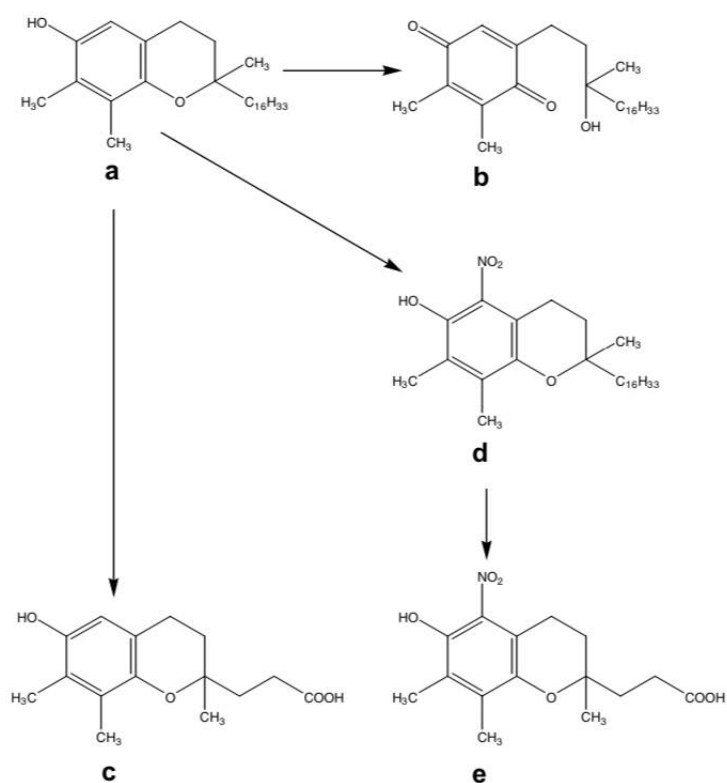
Reakcijom HGA i fitil pirofosfata nastaje 2-metil-6-fitil plastokinon. Zatim dolazi do ciklizacije prstena i reakcije metilacije pomoću metiltransferaze. Metiltransferaza koristi *S*-adenozil-*L*-metionin koji donira metilne skupine. Produkti koji nastaju su 2,3-dimetil-6-fitil-1,4-benzokinol, koji sudjeluje u nastanku tokoferola, i 2,3-dimetil-6-geranilgeranil-1,4-benzokinol, koji sudjeluje u nastanku tokotrienola. Zatim dolazi do reakcije ciklizacije gdje se metil i dimetil-benzokinoli cikliziraju pomoću tokoferol ciklaze te nastaju δ i γ -tokoferoli. Zadnji korak u biosintezi je reakcija metilacije δ i γ -tokoferola u α i β -tokoferole. Ovu reakciju katalizira γ -tokoferol metiltransferaza koja koristi *S*-adenozil-*L*-metionin kao donor metilne skupine (Slika 4.) [7].



Slika 4. Biosinteza vitamina E [6]. Plavi okvir prikazuje četiri derivata tokoferola koji se prirodno pojavljuju u biljkama.

Legenda: DMPP – dimetilalil pirofosfat, GGPP – geranilgeranil pirofosfat, phytyl-PP – fitil pirofosfat, HPT – homogentizit fitiltransferaza, IPP – izopentenil pirofosfat, MT – 2-metil-6-fitolhidrokinon metiltransferaza; γ-TMT – γ-tokoferol metiltransferaza.

Prilikom apsorpcije vitamin E se pojavljuje u esterificiranom i neesterificiranom obliku. Neesterificirani oblik se apsorbira odmah pasivnom difuzijom u tankom crijevu. Esterificirani oblik se prvo enzimski pretvara u α -tokoferol pomoću esteraza u dvanaesniku te se zatim apsorbira. Esteraze su enzimi koji cijepaju trigliceride masnoća i žučnih soli, a u proces apsorpcije vitamina E su uključeni karboksil ester hidrokisialaza i pankretična lipaza. Pri apsorpciji pomažu sokovi žuči i gušterače na način da otapaju vitamin E. Žučne kiseline stvaraju micele koje svoj sadržaj otpuštaju u epitelne stanice tankog crijeva i na taj način pospješuju apsorpciju. Još jedan način poboljšavanja apsorpcije je konzumirati hranu bogatu vitaminom E zajedno s konzumacijom masnoća u hrani koju unosimo u organizam. Vitamin E se apsorbira zajedno s mastima. Apsorpcija uključuje i posebne receptore Niemann-pick C1(NPC1L1), Scavenger receptor B1 (SC-B1) i ATP-vežući kazetni transporter A1 (ABCA1). NPC1L1 je protein koji se nalazi u epitelnim stanicama probavnog trakta i u hepatocitima. SC-B1 je membranski protein koji se nalazi u brojnim staničnim tkivima pa tako i u stanicama jetre i nadbubrežne žlijezde [8].



Slika 6. Metaboliti koji nastaju reakcijom α -tokoferola i slobodnih radikala; a) γ -tokoferol, b) γ -tokoferolkinon, c) γ -karboksietil-hidroksikroman, d) 5-NO₂- γ -tokoferol, e) metabolit 5-NO₂- γ -tokoferola [9].

Takozvani Simon metaboliti uključuju tokoferonsku kiselinu i derivat laktona, a to je tokoferonolakton. Oba spoja otkrivena su 1950.-tih godina u ljudskom urinu i urinu kunića prilikom suplementacije visokim dozama α -tokoferola. Kada uspoređujemo strukturu α -tokoferola sa Simon metabolitima, vidimo da oba spoja imaju hidroksilni kromalni prsten i skraćeni bočni lanac. Smatra se da su Simon metaboliti izvedeni iz α -tokoferilkinona, koji je produkt reakcije α -tokoferola sa slobodnim radikalima (Slika 6.) [8].

Ovi metaboliti mogu biti markeri koji pokazuju količinu α -tokoferola koja je reagirala sa slobodnim radikalima, odnosno to su svojevrsni markeri oksidacijskog stresa. U mokraći se izlučuju u obliku konjugiranih metabolita glukuronida ili sulfata. Nastali su kao produkti oksidacije α -karboksietil-hidroksikromana u urinu. Taj spoj ima netaknuti hidroksilni kromalni prsten i strukturni je izomer hidroksikinonskog oblika α -tokoferonolaktona [9].

2.3. Biološka aktivnost vitamina E i uloga u organizmu

Vitamin E ima širok spektar uloga, a jedna od njih je zaštita staničnih membrana i aktivnih mjesta enzima od štetnog djelovanja slobodnih radikala. Slobodni radikali nastaju kada je organizam izložen štetnim čimbenicima u okolini, ali nastaju i u normalnom metabolizmu, kada se stvaraju reaktivne kisikove i dušikove vrste. Polinezasićene masne kiseline sadrže penta-1,4-diene kojima se lako uklanja vodikov atom i iz tog razloga su vrlo osjetljive na slobodne radikale. Reakcijom slobodnih radikala i polinezasićenih masnih kiselina nastaju lipoperoksil slobodni radikali koji nizom reakcija čine proces lipidne peroksidacije. Vitamin E zaustavlja taj proces na način da donira atom vodika radikalima masne kiseline [3].

Druga uloga ovog vitamina pojavljuje se u metabolizmu arahidonske kiseline. Arahidonska kiselina se koristi u biosintezi anandamina. Anandamini su prirodni kanabinoidni receptori. Učinak anadamina može biti centralni, takav je u mozgu ili periferni koji je prisutan u drugim dijelovima tijela. Arahidonska kiselina je polinezasićena masna kiselina koja se pojavljuje u fosfolipidnom sloju staničnih membrana. Iz nje se sintetiziraju masne kiseline koje se nazivaju eikozanoidi. Oni imaju važnu ulogu u imunološkom, kardiovaskularnom i živčanom sustavu. Vitamin E ima važnu ulogu u zaštiti dugolančanih masnih kiselina pa je na taj način i važan za sve nadolazeće reakcije u tom metabolizmu [3].

Osim što štiti kožu od slobodnih radikala, vitamin E štiti kožu i od ultraljubičastog zračenja. Tokotirenoli utječu na enzim HMG-CoA reduktazu (3-hidroksi-3-metilglutaril-

koenzim A reduktazu) tako što smanjuju njegovu aktivnost i na taj način mogu smanjiti proizvodnju kolesterola u jetri (jer je upravo ovaj enzim u jetri odgovoran za sintezu kolesterola). Višak kolesterola može začepiti krvne žile te utječe na srce, mozak, bubreg i mnoge druge organe. Kontroliranjem kolesterola pomoću vitamina E odnosno kontroliranjem enzima koji je zaslužan za sintezu kolesterola održava se zdravlje krvožilnog sustava te je uloga vitamina E ovdje vrlo bitna [3].

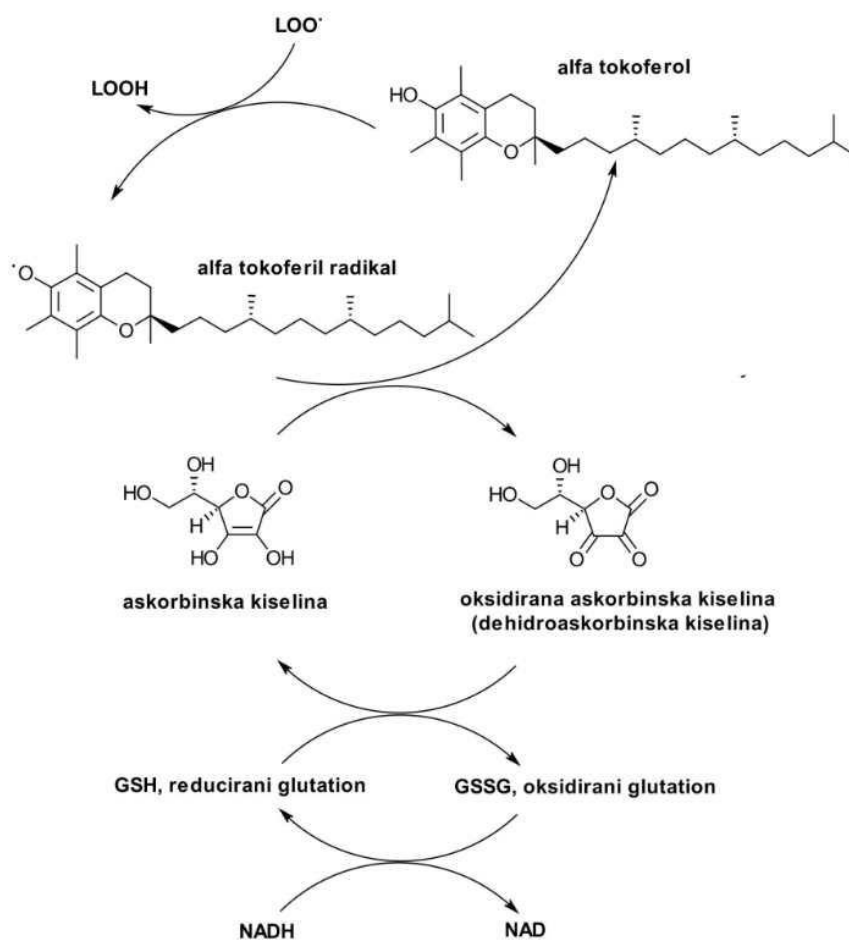
U svakom organizmu vrlo je bitno da postoji komunikacija između stanica, odnosno da postoji stanična signalizacija. U komunikaciji između stanica važna je aktivacija protein kinaze C što je ujedno i ključan korak u prijenosu staničnih signala. Aktivaciju protein kinaze C inhibira α -tokoferol. Još jedan protein u čijoj aktivaciji sudjeluje α -tokoferol je protein fosfataza 2A. Taj protein povećava defosforilaciju protein kinaze C. α -tokoferol zapravo mijenja okoliš u kojem se odvija signalizacija između stanica i regulira njihovu komunikaciju na način da regulira prethodno spomenuta dva proteina [3].

Stanice koje nisu više potrebne organizmu, organizam na neki način mora eliminirati. Apoptoza ili programirana stanična smrt je jedan od načina pomoću kojeg se organizam rješava nepotrebnih ili nepoželjnih stanica. Tokoferol sukcinat, ester vitamina E, potiče apoptozu, tj. potiče programiranu smrt stanice [3].

Pomaže organizmu da iskoristi vitamin K. Za uspješnu upotrebu i skladištenje vitamina A u organizmu potreban je vitamin E. Vitamin E potiče stvaranje antitijela i time pospješuje rad imunološkog sustava. Utječe na integritet membrana te može spriječiti vezanje HIV-a (virus humane imunodeficijencije) na membrane [3].

2.4. Biološka funkcija α -tokoferola

Dio strukture vitamina E koji je lipofilan je bočni lanac koji se odlično uklapa u staničnu membranu u kojoj su prisutne polinezasićene masne kiseline. Vitamin E se oksidira u procesu „hvatanja“ slobodnih radikala. Ovaj proces ima zaštitnu ulogu i odvija se kako bi se slobodni radikali, na primjer reaktivne kisikove vrste, neutralizirali čime bi se izbjeglo njihovo štetno djelovanje na polinezasićene masne kiseline. Spoj koji reducira radikal vitamina E je vitamin C, čime se vitamin E regenerira (Slika 3.). Sam vitamin C se regenerira pomoću glutationa koji se stvara u organizmu [3].



Slika 3. Redukcija lipidne peroksidacije [3].

Proces peroksidacije najčešće pokreće hidroksidni radikal, ali mogu ga pokrenuti i ostali radikali. Lipidna peroksidacija dijeli se u tri stupnja: inicijacija, propagacija i terminacija. U lipidnim sustavima slobodni radikali izdvajaju vodikov atom iz metilenske skupine. Prisutnost dvostrukih veza u masnim kiselinama oslabljuje C-H veze na atomu ugljika u blizini dvostruke veze, na taj način se premještanje vodika olakšava. Tijekom propagacije LOOH u prisutnosti željeza disocira do $LO\cdot$ i $LOO\cdot$ te oni dovode do reinicijalizacije peroksidacije. Lipidnu peroksidaciju katalizira hem i nehem vezano željezo. Disocijacijom LOOH-a dolazi do nakupljanja kratkolančanih konačnih produkata peroksidacije aldehida i ugljikovodika. Tokoferoli i tokotrienoli uklanjaju lipidne peroksilne radikale prije nego što oni počnu reagirati s bočnim lancima masnih kiselina ili pak s membranskim proteinima. Na taj način tokoferoli i tokotrienoli inhibiraju lipidnu peroksidaciju i štite stanične membrane. Spojevi koji nastaju su tokoferilni i tokotrienilni radikali koji mogu reagirati s drugim slobodnim radikalima, na primjer s peroksidnim radikalima. Tom reakcijom nastaju

tokoferoli. Tokoferilni i tokotrienilni radikali se mogu regenerirati na način da prebace elektron na askorbat pa nastaju askorбилni radikali [3].

2.5. Nedostatak vitamina E u organizmu

Nedostatak vitamina E se još naziva i hipovitaminoza E, čiji su simptomi: abnormalni pokreti očiju, pogoršan vid, pigmentirana retinopatija (oštećenje mrežnice), gubitak osjeta u rukama i nogama, anemija i prerana hemoliza eritrocita, kreatinurija (pojačano izlučivanje kreatina), periferna neuropatija (oštećenje osjetljivih živaca), narušena aktivnost imunološkog sustava i velika podložnost bakterijskim infekcijama. Može doći i do nastanka miopatije, odnosno bolesti mišića u kojoj mišićna vlakna ne funkcioniraju pravilno. Također se javlja ataksija kojom je narušena koordinacija udova i trupa. U normalnim okolnostima, vitamin E štiti membranu eritrocita, dok u slučaju izraženog deficita vitamina E slobodni radikali uništavaju membranu eritrocita i dovode do nastanka hemolitičke anemije [10].

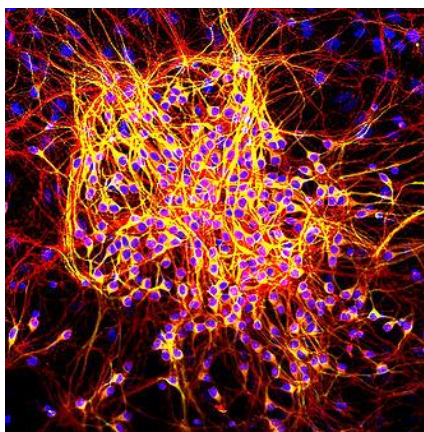
Smatra se da je unos vitamina E do 800 IU (engl. *International Unit*, IU, mjerna jedinica za količinu tvari, utemeljena na izmjerenoj biološkoj aktivnosti) dnevno siguran i da pri tim dozama ne predstavlja rizik za zdravlje, ali koncentracije preko ove mogu djelovati toksično. Optimalnu dnevnu dozu vitamin E određuje Američka uprava za hranu i lijekove (*U.S. Food and Drug*). Neki od simptoma prekomjernog unosa vitamina E su dijareja, modrice i krvarenje, slabost mišića, zamagljeni ili dvostruki vid, grčevi u želucu, umor, mučnina, glavobolja i osip. Kada vitamin E unosimo hranom ne možemo izazvati njegovu toksičnost jer se smatra da hranom ne možemo unositi prevelike količine vitamina E. Toksičnost se javlja ukoliko koristimo dodatke prehrani. Smatra se da prevelika količina vitamina E utječe na zgrušavanje krvi čime se povećava rizik od hemoragijskog moždanog udara [10].

Prilikom uzimanja vitamina E u obliku dodatka prehrani važno je paziti kako on reagira s određenim lijekovima. Vitamin E može ometati apsorpciju antidepresiva i antipsihotika. U slučaju istovremenog uzimanja antikoagulanasa s vitaminom E može doći do krvarenja. Vitamin E štiti organizam od mogućih nuspojava prilikom uzimanja lijeka protiv HIV-a. U slučaju citostatika, vitamin E će reagirati s ciklosporinom i smanjiti će njegovu aktivnost, dok će aktivnost tamoksifena povećati. Nesteroidni protuupalni lijekovi mogu razrijediti krv pa vitamin E nije poželjan u kombinaciji s njima jer on može povećati rizik od krvarenja. Kod žena koje uzimaju hormonsku terapiju vitamin E će poboljšati sastav lipida u krvi i smanjiti rizik od tromboze. Proizvodi za gubitak tjelesne težine kako sprječavaju apsorpciju masti na taj način sprječavaju i apsorpciju vitamina E, a sličan učinak imaju i lijekovi za

snižavanje koncentracije kolesterola. Antikonvulzivi su lijekovi koji također smanjuju količinu vitamina E u krvnoj plazmi [10].

2.6. Neurodegenerativne bolesti

Neurodegenerativne bolesti su bolesti mozga kod kojih nastupa smrt živčanih stanica. Takve bolesti su progresivne i ubrajamo ih u multifaktorske bolesti. Smatra se da živčane stanice u mozgu i leđnoj moždini izumiru zbog oštećenja koje se može naslijediti, ali se može i steći tijekom života. Etiologija ovih bolesti još uvijek nije razjašnjena te se smatra da ozljede glave, stresne situacije, hormonalni poremećaji i još mnogo toga može uzrokovati neurodegenerativne bolesti. Degeneraciju možemo podijeliti na taupatiju, sinukleopatiju, fusopatiju i trinukleotidne bolesti. Taupatija predstavlja skupinu neurodegenerativnih bolesti koje nastaju taloženjem tau proteina u mozgu (Slika 10.) [4].



Slika 10. Tau protein [4].

U ovu skupinu bolesti ubraja se Alzheimerova bolest. Sinukleopatije predstavlja Parkinsonova bolest. Trinukleotidne bolesti su poremećaji s ponavljanjem tripleta, a triplet nukleotida se može ponavljati i više puta. Ukoliko takav poremećaj zahvati centralni živčani sustav javlja se Huntingtonova bolest [4].

Neurodegenerativne bolesti mogu se javiti u bilo kojoj životnoj dobi pa čak i kod djece. Reakcija središnjeg živčanog sustava vidljiva je 10-30 godina nakon početka umiranja živčanih stanica. Naime, mozak može nadomjestiti funkciju umrlih neurona drugim stanicama pa se simptomi ne vide ranije. Kako se time mozak iscrpljuje, s vremenom se javlja kompleks različitih bolesti. Simptomi koji prate ovu skupinu bolesti su

psihoemocionalni poremećaji, smanjenje kognitivne funkcije koja završava demencijom, disautonomija, poremećaji u komunikaciji, smetnje pokreta, pa i depresija. Neurodegenerativne bolesti su neizlječive i zahtijevaju palijativnu skrb kako bi se pacijentu olakšalo fizičko, ali i psihičko stanje [4].

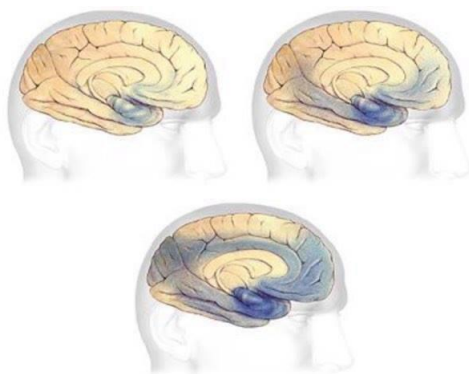
2.6.1. Vitamin E i Alzheimerova bolest

Alzheimerova bolest je neurodegenerativna bolest kod koje se progresivno gubi pamćenje te može doći do gubitka govora, razumijevanja i izvršavanja mehaničkih radnji. Mogu se pojaviti i poteškoće kao što su gubitak orijentacije te nemogućnost donošenja odluka i procjenjivanja. Također pojavljuju se promjene u emocionalnom stanju i ponašanju pa oboljele osobe mogu biti agresivne i ljute, imaju problema s nesanicom, često su dezorijentirane, a poznato je da se javlja depresija, haluciniranje i deluzija. Bolest započinje blagim gubitkom pamćenja koje se progresivno razvije do demencije [11].

Alzheimerova bolest ima tri stadija. Prvi stadij ove bolesti nazivamo rani stadij u kojem je gubitak pamćenja neprimjetan. Ova bolest zahvaća plakove i neurofibrilne snopice te svojim napretkom prekriva sve veću površinu cerebralnog korteksa. U ovoj fazi oboljele osobe ne mogu usvojiti novi sadržaj, ali isto tako progresivno dolazi do nemogućnosti prisjećanja već poznatog sadržaja. Počinju se javljati problemi sa svakidašnjim aktivnostima pa tako osobe u ranoj fazi ne mogu same pronaći put, obući se, prisjetiti se gdje se nalaze određene stvari i sl. [11].

U drugom stadiju bolest se širi na moždanu koru (Slika 11.). Tamo se nalaze središta koja kontroliraju govor, svjesno razmišljanje i zaključivanje. Drugi stadij traje najduže. Sada pacijenti češće gube pamćenje, ne mogu raspoznati obitelj, imaju poteškoća u čitanju, pisanju ili govoru. Dolazi do ponavljanja pokreta ili izjava i mogu se javiti halucinacije. Pacijenti osjećaju nemir i tjeskobu [11].

Posljednji stadij je treća faza ove bolesti u kojoj je većina moždanog tkiva uništena. Pamćenje je izgubljeno u potpunosti. Pacijent više ne može gutati ni žvakati, što je popraćeno gubitkom težine. Pojavljuju se poteškoće u hodaњу i komunikaciji, a na kraju nastupa smrt koju najčešće uzrokuje aspiracijska pneumonija do koje dolazi jer pacijenti više ne mogu žvakati i gutati [11].



Slika 11. Prikaz moždanog tkiva prilikom razvoja Alzheimerove bolesti [12].

Vitamin E je glavni lipofilni antioksidans u mozgu. Njegova glavna funkcija je da zaštiti lipide od oksidacijskog stresa. Oksidacijski stres može rezultirati ubrzanom potrošnjom vitamina E pogotovo kod ljudi oboljelih od Alzheimerove bolesti. Tohgi i sur. (1994) su uočili da se kod takvih pacijenata koncentracija vitamina E smanjila u cerebrospinalnom likvoru za čak 46 %. Prilikom mjerenja količine vitamina E u plazmi i serumu oboljele i zdrave osobe nije se vidjela nikakva razlika, što upućuje da se koncentracija vitamina E mora mjeriti u cerebrospinalnom likvoru. S obzirom da vitamin E štiti od oksidacijski stresa, smatra se da bi trebao i odgoditi razvoj Alzheimerove bolesti. Sano i sur. (1997) proveli su istraživanje koje je trajalo dvije godine. Pacijentima u ranoj fazi Alzheimerove bolesti su davali vitamin E u količinama od 2000 IU dnevno što je rezultiralo sporijim funkcionalnim pogoršanjem stanja pacijenta. Zandi (2004) je u svom istraživanju koristio kombinaciju vitamina E i vitamina C te je uočio smanjenje razvoja bolesti kod osoba s starije populacije [13-15].

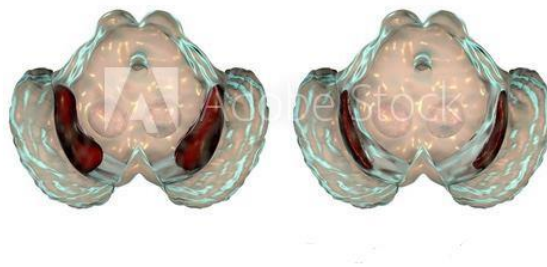
2.6.2. Vitamin E i Parkinsonova bolest

Parkinsonova bolest je bolest hipokinetičkih poremećaja pokreta, a javlja se kada dođe do degeneracije ili disfunkcije bazalnih ganglija. Parkinsonova bolest se javlja kada nedostaje neurotransmitera dopamina u dijelu mozga koji posjeduje središta za kontrolu voljnih pokreta i početak neke motoričke radnje. Neki od simptoma ove bolesti su tremor ili drhtavica, točnije nevoljno, ritmično i izmjenjivo pokretanje međusobno nepovezanih mišića, zatim rigor i bradikinezija (sporost pokreta). Parkinsonova bolest ima tri tipa: A, B, i C tip. Tip A ili tremor dominantni tip je blaži oblik Parkinsonove bolesti koji od simptoma

ima tremor, a simptomi zahvaćaju jednu stranu tijela. Drugi tip je tip B ili akinetički tip koji je teži i nestabilniji oblik ove bolesti. Ovdje se javljaju problemi s hodaњem, držaњem tijela i ravnotežom. Treći tip je tip C ili mješoviti tip u kojem se od simptoma javljaju i tremor, rigidnost i akineza. Postoji i atipični parkinsonizam u kojem se od simptoma javljaju rigor i bradikinezija, ali imaju različiti klinički tijek. Pretpostavlja se da ova bolest nastupa nakon interakcije između genske sklonosti i utjecaja čimbenika okoliša [16].

Substantia nigra ili crna tvar nalazi se između cerebralnog pedunkula i tegmentuma mezencefalona (Slika 12.). Bogata je željezom zato što se željezo najviše akumulira u toj crnoj tvari kod pacijenata oboljelih od Parkinsona. Zbog toga Fentonove reakcije potiču stvaranje hidroksidnog radikala i veća oksidacijska stanja željeza. Taj hidroksidni radikal je toksičan za živčane stanice. Također, željezo potiče nakupljanje alfa-sinukleina; proteina koji regulira promet sinaptičkih vezikula te naknadno oslobađanje neurotransmitera. Hirsch i sur. (2003) i Zhang i sur. (2006) su zaključili da se u mozgu pacijenata oboljelih od Parkinsona nalaze visoke koncentracije željeza. Kod pacijenata oboljelih od ove bolesti uočeno je sniženje koncentracije antioksidansa i oksidativno oštećenje bazalnih ganglija [16-18].

SUBSTANTIA NIGRA



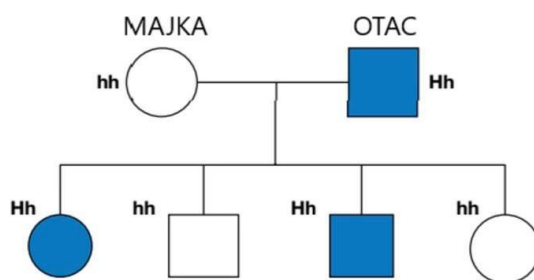
Slika 12. *Substantia nigra* [19]. Lijevo je prikazana *Substantia nigra* zdrave osobe, a desno osobe oboljele od Parkinsonove bolesti.

U pacijenata u ranoj fazi Parkinsonove bolesti koji su uzimali vitamin E produženo je vrijeme do pojave invaliditeta. Dokazano je i da visoke koncentracije α -tokoferola u reakciji s askorbinskom kiselinom mogu usporiti napredovanje Parkinsonove bolesti. Također, Fariss i Zhang (2003) su objavili da prehrana bogata vitaminom E smanjuje rizik od razvoja Parkinsonove bolesti. Smatra se da crnu tvar uništava oksidacijski stres koji rezultira razvojem Parkinsonove bolesti pa vitamin E kao jak antioksidans štiti od oksidativnih

oštećenja i Parkinsona. Obogaćivanje *substantia nigre* visokim koncentracijama α -tokoferola smatra se uspješnom terapijom za Parkinsonovu bolest [20].

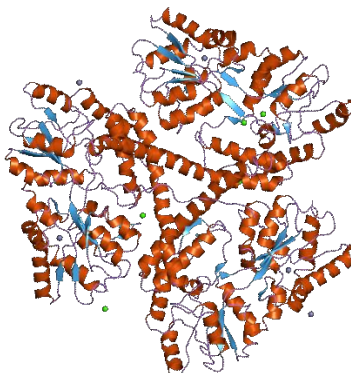
2.6.3. Vitamin E i Huntingtonova bolest

Huntingtonova bolest je uzrokovana autosomno dominantnim tipom nasljeđivanja (Slika 13.), ali se može javiti i u ljudi koji nemaju u obitelji oboljeli gen, što znači da bolest nisu mogli naslijediti [21].



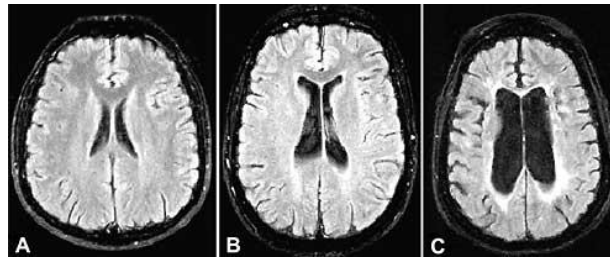
Slika 13. Prikaz autosomno dominantnog nasljeđivanja; bijeli krug-žena bez nasljednog gena, plavi kvadrat-muškarac s nasljednim genom, plavi krug-žena koja je naslijedila mutirani gen, bijeli kvadrat-muškarac koji nije naslijedio mutirani gen [21].

Kod ove bolesti dolazi do mutacija gena na 4. kromosomu gdje se nalazi prošireni triplet koji kodira Huntingtin protein (Slika 14.). Funkcija Huntingtin proteina je povezana s transkripcijom, prometom proteina i proizvodnjom energije te je široko rasprostranjen u mozgu [21].



Slika 14. Huntingtin protein [22].

Taj mutirani protein se nakuplja u živčanim stanicama i uništava ih. Triplet koji je prethodno spomenut sastoji se od baza citozina, adenina i gvanina. Pojavljuje se više ponavljanja tripleta (38-121 ponavljanje) što je i karakteristika ove bolesti. Veći broj ponavljanja rezultira ranijom pojavom simptoma, ali ili lošijim stanjem pacijenta. Ova bolest u konačnici obuhvaća cijeli mozak, no ima dijelova koji su zahvaćeni malo više – moždana kora, bazalni gangliji i striatum. Kod oboljelih osoba živčane stanice koje imaju mutirani Huntingtin protein odumiru putem apopoze. Kada pacijent umre, mozak oboljelog pacijenta ima volumen smanjen za oko 20 % i do smrti izgubi oko 70 % živčanih stanica. Kako bolest napreduje, dolazi do atrofije mozga odnosno propadanja funkcionalnog tkiva (Slika 15.) [22].



Slika 15. Atrifija mozga; svijetla polja prikazuju unutrašnjost mozga, a tamnija polja prikazuju odumiranje neurona, tj. smanjenje volumena mozga [23].

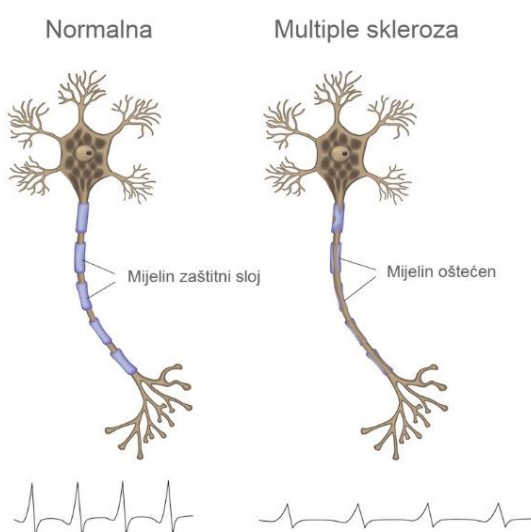
Simptome ove bolesti možemo podijeliti u tri skupine. Prva skupina su poremećaji pokreta, zatim imamo kognitivne poremećaje i psihijatrijske poremećaje. Prvi simptomi se javljaju u dobi 30-50 godina. Najkarakterističniji simptom ove bolesti je koreja. Koreja je nenamjerna trzaj udova, torza i lica. Uz ovaj simptom javljaju se i promjene raspoloženja, depresija, problemi s pamćenjem i donošenjem odluka i sl. [21].

Kod ove bolesti, kao i kod svih do sad opisanih neurodegenerativnih bolesti, dolazi do oštećenja živčanih stanica zbog oksidacijskog stresa. Oksidacijski stres tada dovodi do neuronske degeneracije koja počinje u striatumu, a kasnije u svim regijama mozga. Pojavljuju se i upale koje također ubrzava oksidacijski stres. Utvrđeno je da pacijenti oboljeli od Huntingtonove bolesti imaju vrlo niske koncentracije antioksidansa u krvi, čak najniže od svih neurodegenerativnih bolesti. Peyser i sur. (1995) su ispitali utjecaj α -tokoferola na Huntingtonovu bolest; spomenuti spoj nije utjecao na neurološke i psihičke simptome. Pokazano je samo da utječe na neurološke simptome kod oboljelih u ranijoj fazi. Što se tiče motorike, narušavanje je bilo usporeno kod pacijenata koji su uzimali vitamin E, ali i koji su

bili u ranoj fazi te bolesti. Na kraju su zaključili da vitamin E može biti koristan u ranoj fazi te bolesti te usporiti razvoj simptoma ukoliko se bolest otkrije na vrijeme, no potrebna su još dodatna istraživanja kako bi unaprijedili strategiju terapijskog liječenja vitaminom E [24].

2.6.4. Vitamin E i multipla skleroza

Multipla skleroza je neurodegenerativna upalna bolest središnjeg živčanog sustava. Glavni simptom ove bolesti je skleroza. Skleroza je bolest koja se javlja zbog gubitka mijelinske ovojnice oko aksona živčane stanice (Slika 16.) [25].



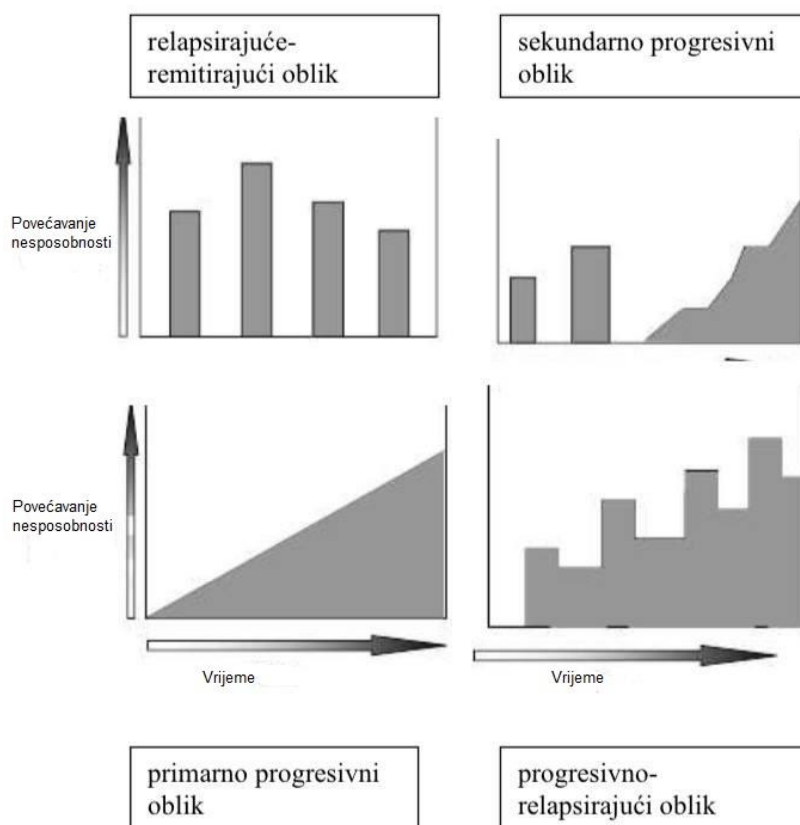
Slika 16. Prikaz neurona zdrave osobe i osobe oboljele multiple skleroze [26].

Ova bolest je učestalija kod žena nego kod muškaraca. Bolest može imati četiri oblika. Javljaju se lezije kao posljedica djelovanja autoreaktivnih imunih stanica, zbog čega se ova bolest smatra autoimunom bolešću. Ova bolest ima genetske predispozicije, ali postoji i virus koji može dugo godina ostati neprimjetan u organizmu pa se kasnije aktivirati. Posljedice su usporeni ili potpuni prestanak provođenja akcijskih potencijala kroz aksone te se samim time i gubi poslana informacija [25].

Simptomi se javljaju povremeno i nisu predvidljivi. Postoje čak i lezije koje nazivamo „tije“ lezije zato što ne daju nikakve simptome. U područjima gdje se nalaze oštećenja javlja se veći broj astrocita, stanica koje hrane i podupiru živčane stanice u mozgu. Nakupina astrocita naziva se gliozna, a gliozna stvara ožiljke odnosno plakove. Kod pacijenata oboljelih

multiple skleroze pojavljuju se dvije vrste lezija. Jedne su stabilnije i one ne pokazuju simptome upalnog procesa, a druge su aktivne ili kronične i one su žarišna mjesta upalnog procesa. Neki od simptoma koji se javljaju kod ove bolesti su mućenje vida jednog oka, trnci u određenom dijelu tijela, gubitak koordinacije, poteškoće u hodanju, kognitivne poteškoće, bol i sl. [25].

Prvo razdoblje se naziva razdoblje relapsa koje traje 1-3 mjeseca. Ovo razdoblje praćeno je razdobljem remisije. U razdoblju remisije se oboljela osoba vraća funkcijama organizma kakve je imala prije pogoršanja bolesti. Prilikom remisije dolazi do remijelinizacije aksona prilikom čega se mijelinska ovojnica obnavlja. Postoji više tipova ove bolesti ovisno o progresiji bolesti u vremenu, pa tako imamo relapsirajuće-remitirajući oblik, sekundarno progresivni oblik, primarno progresivni oblik i progresivno relapsirajući oblik (Slika 17.) [25].



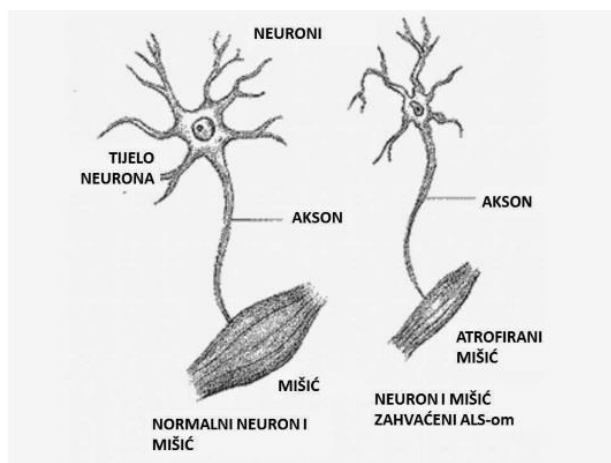
Slika 17. Prikaz svih tipova multipla skleroze i progresivnost bolesti s obzirom na vrijeme [25].

Vitamin E inhibira oksidaciju polinezasićenih masnih kiselina. Taj proces odvija se u membrani i nastaje peroksid radikal. Kada dođe do nastanka peroksidnog radikala α -tokoferol izdvaja vodikov atom iz novih molekula polinezasićenih masnih kiselina te na taj način dolazi do lančane reakcije. Lančana reakcija se zaustavlja kada sve molekule polinezasićenih masnih kiselina ne prijeđu u hidroperokside, a zaustavlja ju α -tokoferol. α -tokoferol reagira s peroksidnim radikalom prije nego polinezasićene masne kiseline reagiraju s njim. Takav proces se odvija i u eritrocitima. Pahan i Schmid (2000) otkrili su da slobodni radikali značajno doprinose u modifikaciji imunoloških procesa i upalnih reakcija. Također, oni olakšavaju proizvodnju citokina koji je važna komponenta kod upalnih reakcija, a poznato je da je multipla skleroza upalna bolest pa joj slobodni radikali doprinose [27]. Hattori i sur. (1995) i Lee i sur. (2001) su proveli istraživanje na modelu životinje s multiplom sklerozom. Radilo se o štakoru koji je imao navedenu bolest te su uočili da se na DNA vezao NF-kB (nuklearni faktor) koji se inducirao u leđnoj moždini štakora. Aktivacija NF-kB se odvijala tijekom cijelog razdoblja razvijanja bolesti te se smanjila tek u fazi oporavka. Pirolidin ditiokarbamat je inhibitor aktivacije NF-kB te je smanjio simptome kod štakora. Navedeni znanstvenici su zaključili da inhibitor pirolidin ditiokarbamat ima terapijsku ulogu kod oboljelih od multipla skleroze. Uočili su i da vitamin E može blokirati aktivaciju NF-kB kod različitih vrsta stanica [28-30].

2.6.5. Vitamin E i amiotrofična lateralna skleroza

Amiotrofična lateralna skleroza spada u neurodegenerativne bolesti, a opisuje ju progresivna slabost mišića. Dolazi do atrofije voljnih poprečnoprugastih mišića zbog degeneracije motornih živčanih stanica primarnog motornog korteksa (Slika 18.). Degenerira se i moždano deblo i leđna moždina. Razlog javljanja ove bolesti je nepoznat. Oboljenja se pripisuju genetskim predispozicijama, oksidacijskom stresu, nedostatku neurotrofičkih čimbenika i poremećaju imunološkog sustava. Prvi znak oboljenja je slabost i gubitak skeletnih mišića. Slabost se prvo javlja u mišićima šaka. No, vrlo brzo slabost zahvaća mišiće nogu, te mišiće za govor i gutanje. Kasnije se javlja slabost kod respiratornih organa i to je najčešći uzrok smrti. Ovakav redoslijed simptoma prati spinalni oblik amiotrofične lateralne skleroze. Postoji i bulbarni oblik. Kod ovog oblika prvi simptomi su otežano gutanje, poteškoće u govoru; govor je dizartičan. Simptomi se brže razvijaju. Kod pacijenata s ovim oblikom amiotrofične lateralne skleroze dolazi do obilnog izlučivanja sline. Kod nekih pacijenata se može javiti patološki smijeh ili plač. Kasnije pacijenti više ne

moгу micati ruke ni noge, gube snagu jer su zahvaćeni svi voljni mišići. To ujedno utječe i na njihovu psihu pa osobe postaju depresivne i anksiozne [31].



Slika 18. Prikaz neurona i mišića zdrave osobe i osobe oboljele od amiotrofične lateralne skleroze [31].

Oksidacijski stres može uništiti i mitohondrij te narušiti njegovu normalnu funkciju. Istraživanje Shaw i sur. (1995) je pokazalo usporen razvoj bolesti kod oboljelih od amiotrofične lateralne skleroze koji su uzimali vitamin E kao dodatak prehrani. Isto tako, razlike kod osoba koje su uzimale placebo i onih koje su uzimale vitamin E nisu značajno velike, ali ipak snažni antioksidansi pomažu u obnavljanju stanice [32].

Shaw i sur. (1995) su otkrili da kod oboljelih od amiotrofične lateralne skleroze postoje ekscitotoksični mehanizmi. Takvu vrstu mehanizma opisuje prekomjerna aktivacija glutamatnih receptora ekscitacijskim aminokiselinama što dovodi do štetnih posljedica kao što je stvaranje slobodnih radikala, oštećenje pufera kalcija, aktiviranje prijelaza propusnosti mitohondrija i sl. Navedeni znanstvenici su pronašli kod pacijenata povećanu razinu glutamata u likvoru, no ne kod svih pacijenata [33]. Bristol i Rothstein (1996) su uočili da količinu glutamata dokazuje smanjenje proteina GLT-1 koji je modificiran 4-hidroksinalom koji je krajnji produkt peroksidacije lipida u leđnoj moždini oboljelih od ove bolesti [34]. Al-Chalabi i Leigh (2000) su opazili da glutamat iz ekscitotoksičnog mehanizma može aktivirati sintetiziranje dušikovih oksida ili oksida kalcija koji štetno utječu na stanice. S obzirom da je povećana koncentracija superoksida, Al-Chalabi i Leigh su mislili da je to neki mutirani gen (*bakar/cink superoksid dismutaza-1*) SOD1 [35, 36].

Prije nego je uočen SOD1, amiotrofična lateralna skleroza pokušavala se liječiti vitaminom E, no takva terapija je ukinuta kada jako visoke koncentracije vitamina E nisu smanjivale simptome. Terapija vitaminom E se vratila u primjenu kada je SOD1 bio povezan s amiotrofičnom lateralnom sklerozom [36].

3. ZAKLJUČAK

Vitamin E je izrazito snažan antioksidans. Javlja se u dva strukturna oblika koji imaju različita kemijska svojstvima, ali imaju zajedničku strukturnu skupinu. Uloga vitamina E je da štiti stanične membrane od štetnih slobodnih radikala. Samim time sprječava stvaranje ugrušaka u srčanim arterijama, jača imunološki sustav te štiti leukocite od oksidacije. Njegova najznačajnija uloga je da sprječava peroksidaciju masti i polinezasićenih masnih kiselina koje se nalaze u staničnim membranama. Na taj način i štiti stanice u ljudskom organizmu.

Najvažnija uloga vitamina E je da štiti stanične membrane, bilo od slobodnih kisikovih ili dušikovih radikala ili bilo kojeg drugog štetnog čimbenika. Kod osoba oboljelih od neurodegenerativnih bolesti vrlo je važno da imaju dovoljnu količinu vitamina E kao ravnopravnog suparnika ovim bolestima. Kod osoba s Alzheimerovom bolesti uočena je smanjena količina ovog vitamina. Istraživanja su pokazala da kombinacija dva vitamina, vitamina E i C, može usporiti razvoj bolesti. U ranijoj fazi Parkinsona, vitamin E usporava razvoj bolesti na razinu u kojoj nastupa invalidnost. Kod Huntigntonove bolesti postoje naznake na usporavanje simptoma, ali su potrebna dodatna istraživanja. Za bolest kao što je multipla skleroza vitamin E može zaustaviti aktivaciju štetnih učinaka no potrebna su dodatna istraživanja koja potvrđuju tu činjenicu. Amiotrofična lateralna skleroza je nedovoljno istražena bolest, ali znanstvenici naslućuju da bi vitamin E znatno utjecao na smanjenje njezinog razvitka. Iako su bolesti neizlječive te i dalje postoji visoka stopa smrtnosti, u većini provedenih istraživanja pokazano je da vitamin E usporava razvoj simptoma i napredovanje ovih bolesti. Što sugerira na važnost vitamina E u borbi protiv ovih bolesti, zbog čega je važno ulagati u istraživanja utjecaja vitamina E na neurodegenerativne bolesti.

4. LITERATURNNA VRELA

- [1] D.A. Butterfield, A. Castegna, J. Drake, G. Scapagnini, V. Calabrese, *Nutr. Neurosci.*, **5** (2002), 229-239.
- [2] Z. Kniewald, *Vitamini i hormoni: proizvodnja i primjena*, Hrvatska sveučilišna naklada, Zagreb, 1993.
- [3] B.W. Roberts, D.A. Briley, P. Chow, J. Luo, R. Su, P.L. Hill, *Psychol. Bull.*, **143** (2017), 117-141.
- [4] <http://neurologiacroatica.com/hr/pdf/03-04-6.pdf> (21. 8. 2021.)
- [5] <https://www.plantagea.hr/zbirka-tekstova/antioksidansi-vitamin-e-kompleks/> (10. 8. 2021.)
- [6] D. Hofius, U. Sonnewald, *Trends Plant Sci.*, **8** (2003), 6-8.
- [7] L. Mene-Saffrane, *Antioxidants*, **7** (2018), 1-17.
- [8] J. H. Wu, K. D. Croft, *Mol. Aspects Med.*, **28** (2007), 437-452.
- [9] <https://definicijahrane.hr/definicija/hranjive-tvari/vitamini/vitamin-e/funkcije/> (17. 8. 2021.)
- [10] <http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-prirucnik/poremecaji-prehrane/manjak-vitamina-ovisnost-o-njima-i-toksicnost/vitamin-e> (17. 8. 2021.)
- [11] https://www.alz.org/alzheimers-dementia/what-is-alzheimers?fbclid=IwAR2P23xyNUQvkc6FHKO7N1HN7b8g7GL69IBOsU_nMQyphEF1gWs8DQagSeo (21. 8. 2021.)
- [12] <http://neurologiacroatica.com/hr/pdf/03-04-6.pdf> (21. 8. 2021.)
- [13] A. Kontush, S. Schekatolina, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **1031** (2004), 249-262.
- [14] H. Tohgi, T. Abe, M. Nakanishi, F. Hamato, K. Sasaki, S. Takahashi, *Neurosci. Lett.*, **174** (1994), 73-76.
- [15] M. Sano, C. Ernesto, R.G. Thomas, M.R. Klauber, K. Schafer, M. Grundman, P. Woodbury, J. Growdon, C.W. Cotman, E. Pfeiffer, L.S. Schneider, L.J. Thal, *N. Engl. J. Med.*, **336** (1997), 1216-22.
- [16] V. Demarin, Z. Trkanjec, *Neurologija za stomatologe*, Medicinska naklada, Zagreb 2008.
- [17] E.C. Hirsch, T. Breidert, E. Rousset, S. Hunot, A. Hartmann, P.P. Michel, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **991** (2003), 214-228.
- [18] X. Zhang, N. Surguladze, B. Slagle-Webb, A. Cozzi, J.R. Connor, *Glia*, **54** (2006), 795-804.

- [19] <https://www.shutterstock.com/image-illustration/substantia-nigra-norm-parkinsons-disease-3d-1049280254> (23. 8. 2021.)
- [20] M.W. Fariss, J.G. Zhang, *Toxicology*, **189** (2003), 129-146.
- [21] M. Nance, J.S. Paulsen, A. Rosenblatt, V. Wheelock, *A Physician's Guide to the Management of Huntington's Disease*, Huntington's Disease Society of America, New York, 2011.
- [22] <https://elifesciences.org/digests/42988/how-does-huntingtin-kill-neurons> (23. 8. 2021.)
- [23] <https://prirodnoizdravo.com/atrofija-mozga-simptomi-zasto-se-mozak-smanjuje-i-staciniti-u-toj-situaciji/> (23. 8. 2021.)
- [24] R. Patel, A. Kalani, *Indian J Pathol Microbiol.*, **1** (2016), 1-5.
- [25] <https://hendiportal.com/multipla-skleroza/> (24. 8. 2021.)
- [26] P.S. Chaves, *Multiple Sclerosis: Current Status and Strategies for the Future*, Institute of Medicine, Washington D.C., 2001.
- [27] K. Pahan, M. Schmid, *Neurosci. Lett.*, **287** (2000), 17-20.
- [28] S. Hattori, Y. Hattori, N. Banba, K. Kasai, S. Shimoda, *Biochem. Mol. Biol. Int.*, **35** (1995), 177-183.
- [29] K.S. Lee, S.J. Lee, H.J. Park, J.P. Chung, K.H. Han, C.Y. Chon, S.I. Lee, Y.M. Moon, *Yonsei Med. J.*, **42** (2001), 1-8.
- [30] <https://www.nih.gov/> (24. 8. 2021.)
- [31] M. Bučuk, K. Dijan, Z. Tomić, I. Sonnenschein, *Med. Flum.*, **50** (2014), 7-20.
- [32] <https://www.sddh.hr/distrofija-oblici-bolesti-detaljno/amiotroficna-lateralna-skleroza-als> (24. 8. 2021.)
- [33] P.J. Shaw, V. Forrest, P.G. Ince, J.P. Richardson, H.J. Wastell, *Neurodegener.*, **4** (1995), 209-216.
- [34] L.A. Bristol, J.D. Rothstein, *Ann. Neurol.*, **39** (1996), 676-679.
- [35] A. Al-Chalabi, P.N. Leigh, *Curr. Opin. Neurol.*, **13** (2000), 397-405.
- [36] R. Ricciarelli, F. Argellati, M.A. Pronzato, C. Domenicotti, *Mol. Aspects Med.*, **28** (2007), 591-606.