

Rola równowagi oksydacyjno-antyoksydacyjnej w etiopatogenezie bielactwa nabytego

The role of oxidative-antioxidative balance in etiopathogenesis of vitiligo

Laura Nowowiejska, Anna Niezgoda, Aleksandra Grzanka, Czanita Cieścińska, Rafał Czajkowski,
Alina Woźniak, Karolina Szewczyk-Golec

*Katedra i Klinika Dermatologii, Chorób Przenoszonych Drogą Płciową i Immunodermatologii, Collegium Medicum
Uniwersytetu im. M. Kopernika w Bydgoszczy*

STRESZCZENIE

Stres oksydacyjny odgrywa istotną rolę w etiopatogenezie bielactwa nabytego. U pacjentów z tym schorzeniem upośledzenie sprawności układu antyoksydacyjnego prowadzi do nagromadzenia w ich skórze reaktywnych form tlenu. W warunkach fizjologicznych pełnią one rolę mediatorów i regulatorów wielu procesów komórkowych. Ich nadmiar prowadzi jednak do destrukcji elementów strukturalnych i funkcjonalnych komórek barwnikowych. Dotychczasowe badania jednoznacznie wskazują na udział wolnych rodników w progresji zmian chorobowych. Wykorzystanie elementów obrony antyoksydacyjnej, w tym przeciwutleniaczy, może okazać się ważnym elementem skutecznej terapii tego schorzenia.

Forum Derm. 2018; 4, 2: 63–69

Słowa kluczowe: stres oksydacyjny, równowaga oksydacyjno-antyoksydacyjna, wolne rodniki tlenowe, bielactwo nabyte, etiopatogeneza bielactwa

ABSTRACT

Oxidative stress plays an important role in the etiopathogenesis of acquired vitiligo. In patients with this disorder, impaired performance of the antioxidant system leads to the accumulation of reactive oxygen species in their skin. Under physiological conditions, they play the role of mediators and regulators of many cellular processes. Their excess, however, leads to the destruction of structural and functional elements of dye cells. Previous studies clearly indicate the share of free radicals in the progression of lesions. The use of antioxidant defense elements, including antioxidants, may prove to be an important element of effective therapy of this disease.

Forum Derm. 2018; 4, 2: 63–69

Key words: oxidative stress, oxidative-antioxidative balance, oxygen free radicals, acquired vitiligo, etiology of vitiligo

WSTĘP

Bielactwo nabyte (*vitiligo*) jest powszechnie występującym zaburzeniem depigmentacyjnym skóry. Jego częstość występowania w populacji ogólnej wynosi około 0,5–2%. Schorzenie nie wykazuje szczególnej predylekcji do płci, rasy oraz wieku chorych [1, 2]. Wykazano jednak nieznacznie częstsze jego występowanie u kobiet [3–5]. Objawy chorobowe w 50% przypadków pojawiają się przed 20. rokiem życia [6].

W schorzeniu tym dochodzi do zaburzeń funkcjonowania i destrukcji komórek barwnikowych. Objawem tego jest pojawianie się na skórze pacjenta odbarwionych plam. Dynamika i rozległość procesu chorobowego bywają bardzo

różnorodne. Wyróżnia się postacie stabilne z pojedynczymi ogniskami bielaczymi oraz stany chorobowe wykazujące szybką progresję i zajmujące rozległe obszary skóry [1]. Kliniczny podział bielactwa nabytego obejmuje postacie: ograniczoną, uogólnioną i całkowitą [7, 8]. Zmiany chorobowe lokalizują się najczęściej w obrębie miejsc ekspozowanych na promieniowanie UV, takich jak twarz, szyja, grzbiety stóp i rąk.

Obecność odbarwionych plam wiąże się z wieloma negatywnymi aspektami psychospołecznymi dla chorego. U części pacjentów rozwijają się objawy depresyjne wymagające leczenia specjalistycznego [9, 10]. Większość chorych odczuwa stygmatyzację oraz lęk i niepokój w sytu-

Adres do korespondencji:

lek. Laura Nowowiejska, Katedra i Klinika Dermatologii, Chorób Przenoszonych Drogą Płciową i Immunodermatologii, Collegium Medicum Uniwersytetu im. M. Kopernika w Bydgoszczy, tel.: 662637143, e-mail: laura21-21@o2.pl

acjach oceny społecznej [11]. Dobór skutecznej formy terapii umożliwiającej spowolnienie procesu chorobowego i poprawienie jakości życia chorych pozostaje nadal ogromnym wyzwaniem dla klinicystów. Leczenie bielactwa nabytego przysparza wielu trudności, bywa długotrwałe, a uzyskane efekty są często niezadowalające [12, 13].

ETIOPATOGENEZA BIELACTWA NABYTEGO

Przyczyny rozwoju choroby są wciąż nie do końca poznane. Do najbardziej prawdopodobnych hipotez przybliżających patomechanizm schorzenia należą teorie: autoimmunologiczna, neurogenna, autodestrukcyjna, stresu oksydacyjnego i zaburzeń przylegania (malanocytoraгии) [12,14].

U chorych na bielactwo dochodzi do rozregulowania układu odpornościowego, co potwierdza częstsze występowanie u nich wielu chorób autoimmunologicznych, takich jak choroba Hashimoto (30%), autoimmunizacyjne zapalenie żołądka (15%), cukrzyca typu 1 (10% pacjentów), niedokrwistość złośliwa (5%) [15–18]. W surowicy pacjentów są wykrywane przeciwciała skierowane przeciwko różnym antygenom melanocytów. Głównym antygenem rozpoznawanym przez nie jest tyrozynaza. Wykazano pozytywną korelację pomiędzy jej stężeniem a aktywnością procesu chorobowego [19]. Pozostałe antygeny melanocytów rozpoznawane przez autoprzeciwciała to gp100/Pmel 17 (glikoproteina macierzy melanosomalnej) oraz TRP 1 i 2 (białka związane z tyrozynazą 1 i 2). W badaniach *in vitro* wykazano, że mogą one niszczyć melanocyty na drodze z udziałem składników dopełniacza lub cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał.

Obecnie podkreśla się korelację między procesem autoimmunologicznym w bielactwie nabytym a stresem oksydacyjnym. Wolne rodniki wykazują zdolność do modyfikacji struktur molekularnych melanocytów, które tworzą neoantygeny. Są one prezentowane przez komórki Langerhansa limfocytom T, za pośrednictwem których dochodzi do autoreaktywnej indukcji apoptozy melanocytów [20].

W procesie niszczenia komórek barwnikowych upatruje się udziału cytotoksycznych limfocytów T CD8+. Ich obecność stwierdzono na obrzeżach aktywnych plam bielactwych oraz w surowicy pacjentów. W miarę postępu choroby dochodzi do obniżenia stosunku limfocytów CD4+ do CD8+ [21]. Niszczenie melanocytów przez cytotoksyczne limfocyty T potęguje osłabienie mechanizmów hamujących aktywność układu immunologicznego, zależnych od limfocytów T regulatorowych (Treg) oraz CTLA4 (*cytotoxic T cell antigen*) [22–24].

Ostatnio podkreśla się rolę komórek Th17 (IL-17A, IL-1b, IL-6 i TNF- α) w lokalnej depigmentacji w bielactwie nabytym. Ich nacieki wykazały wyniki analiz immunohistochemicznych przeprowadzonych na wycinkach odbarwionej skóry. W surowicy pacjentów stwierdzono podwyższone stężenie

wydzielanych przez nie cytokin oraz pozytywną zależność między ich stężeniem a okresem trwania choroby [25, 26].

TNF- α indukuje produkcję IL-1A zaangażowanej w różnicowanie limfocytów B i produkcję immunoglobulin. Wykazano spadek ekspresji tej cytokiny w obrębie skóry zmienionej i niezmienionej chorobowo po leczeniu miejscowym inhibitorem kalcyneuryny [27]. Z kolei IL-17A pobudza produkcję IL-1b, IL-6 oraz TNF- α przez keratynocyty i fibroblasty, które biorą udział w inicjowaniu apoptozymelanocytów [28]. Odmienne IL-10, mediująca odpowiedź Th2-zależną, wykazuje obniżone stężenie w wycinkach skórnych i surowicy pacjentów z bielactwem nabytym, a jej stężenie wzrasta po leczeniu [29]. Powyższe wahania w stężeniach cytokin, w zależności od stopnia aktywności choroby i postępu leczenia, dowodzą ich ważnego wpływu na rozwój schorzenia.

Bielactwo nabyte uważane jest za chorobę wielogenową. Do wystąpienia schorzenia dochodzi u osób predysponowanych genetycznie w przypadku zaistnienia specyficznych czynników środowiskowych [30, 31]. W etiopatogenezie bielactwa nabytego biorą udział liczne allele w wielu niepołączonych ze sobą *loci* genowych. Dowodem na istnienie genów podatności jest obciążony wywiad rodzinny u 6,26–38% pacjentów. Doniesienia naukowe wskazują, że u około 13,68% osób chorych co najmniej jeden krewny pierwszego stopnia jest również dotknięty tym schorzeniem. Ryzyko zachorowania na bielactwo nabyte w przypadku tych osób jest zwiększone o około 7–10 razy [32, 33]. Dzięki wieloletniej obserwacji pacjentów dotkniętych tym schorzeniem i ogólnogenomowym badaniom asocjacyjnym (GWAS, *genome-wide association studies*) odkryto geny podatności, które odpowiadają za kontrolę homeostazy komórek barwnikowych. Są to geny związane z biosyntezą melaniny, systemem antyoksydacyjnym oraz regulacją układu immunologicznego [34]. W dotychczasowych badaniach przetestowano wiele genów biorących udział w regulacji odporności pod kątem związku genetycznego z tym schorzeniem, między innymi: *MHC*, *ACE*, *CAT*, *CTLA4*, *COMT*, *ESR*, *MBL2*, *PTPN22*, *HLA*, *NALP1*, *XBP1*, *FOXP1* i *IL-2RA* [35, 36]. Wykazano, że różnorodność ekspresji genów *MHC* klasy II, kodowanych na chromosomie 6, jest ściśle skorelowana z wiekiem wystąpienia u pacjenta pierwszych plam bielactwych [37]. Jego trzy najważniejsze klasy genów: *rs3096691 SNP* regionu (tylko przed *NOTCH4*), *rs3129859* (tuż powyżej *HLA-DRA*) i *rs482044* (między *HLA-DRB1* i *HLA-DQA1*) są związane z uogólnioną postacią bielactwa [38]. Podobny związek między *HLAA*33:01*, *HLA-B*44:03* i *HLA-DRB1*07:01* dostrzeżono u pacjentów z bielactwem w północnych Indiach [39]. Wyniki kolejnego wielogenomowego badania wskazały na potencjalne *loci* genowe podatności w obrębie *FOXP3*, *TSLP*, *XBP1* [40]. Stwierdzono również dodatnią korelację między schorzeniem a wieloma genami zaangażowanymi

zowanymi w inicjację procesów autoimmunologicznych, między innymi: *CTLA4*, *NALP-1*, *TGFB2*, *PTPN22*, *LPP*, *IL-2RA*, *UBASH3A*, *RERE*. Zmienna ekspresja genów w bielactwie, zaangażowanych w wymienione procesy, może być również poddyktowana zwiększoną metylacją DNA, zależną od genu *DNMT1* [41]. Badania potwierdzają także dodatnią korelację między *IL-4* i polimorfizmem genowym *TNF* a ryzykiem wystąpienia schorzenia [42, 43]. Natomiast nie dowiedziono związku polimorfizmu *CAT*, *GPX*, *MBL-2*, *ACE* z podatnością na zachorowanie. Wskazano również na allel-*119GMYG1* (gen proliferacji melanocytów), który może być skorelowany z potencjalnym ryzykiem szybszej progresji schorzenia [44].

Teoria neurogenna wiąże powstawanie zmian chorobowych w bielactwie nabytym z działaniem neuromediatorauwalnianego ze skórnych zakończeń nerwowych. Związki neurochemiczne wydzielane przez aksony, takie jak norepinefryna (NE) i acetylocholina (ACh), mogą wykazywać bezpośrednie działanie toksyczne na melanocyty. Ich metabolity, głównie fenole, wiążą tyrozynazę, a co za tym idzie wykazują działanie hamujące melanogenezę. Podwyższone stężenia katecholamin oraz ich receptorów w skórze i ścianie tętnic prowadzą do wazokonstrykcji, hipoksji oraz nadprodukcji wolnych rodników tlenowych [45]. U chorych na bielactwo nabyte obserwuje się również zwiększone stężenie neurometabolitów (kwasu wanilinowego oraz wanilinomigdałowego) w moczu pacjentów z aktywną postacią schorzenia [46]. Kolejnym dowodem na udział układu nerwowego w etiopatogenezie choroby jest układ płam bielacznych, który jest najczęściej symetryczny i skorelowany z rozmieszczeniem dermatomów. W surowicy pacjentów obserwuje się również podwyższoną wartość neuropeptydu Y, który najprawdopodobniej odgrywa rolę w inicjacji i progresji choroby [47, 48]. W obrębie zmienionej chorobowo skóry pacjentów zaobserwowano także zaburzenia degeneracyjne nerwów oraz podwyższone stężenie czynnika wzrostu nerwów (NGF, *nervegrowthfactor*). Czynniki te indukują wytwarzanie wypustek dendrytycznych melanocytów oraz reguluje przyleganie i mobilność komórkową [49]. Co więcej, istnieją poważne dowody, że stres psychiczny może inicjować lub przyspieszyć progresję zmian chorobowych w bielactwie nabytym.

W 2003 roku Gauthier i wsp. zaprezentowali teorię melanocytoragii [50]. Według niej dochodzi do utraty łączności między melanocytami, co prowadzi do ich oderwania od warstwy podstawnej i wędrówki przez cały naskórek. Autorzy uważają to za czynnik spustowy inicjujący śmierć komórek barwnikowych. Zaburzenia przylegania mogą dotyczyć również interakcji melanocytów z keratynocytami, które wynikają z modyfikacji cząsteczek adhezyjnych, takich jak kadheryny E, b-katenina, desmogleina-1. W toku badań genetycznych badano gen kodujący receptor domeny diskoidynowej 1 (*DDR1*), który koduje receptor kinazy tyrozynowej.

Jest on odpowiedzialny za różnicowanie i adhezję komórkową [51]. Jeden z trzech *SNP* z *DDR1* (*rs2267641*) okazał się istotnie związany z bielactwem [52].

ROLA WOLNYCH RODNIKÓW TLENYCH W ETIOPATOGENEZIE BIELACTWA

Obecnie uważa się, że stres oksydacyjny, określane jako brak równowagi pomiędzy populacją reaktywnych form tlenu a biologicznymi zdolnościami ich usuwania, odgrywa istotną rolę w rozwoju bielactwa nabytego. Wykorzystanie w leczeniu elementów obrony antyoksydacyjnej, w tym przeciwutleniaczy, takich jak selen, witaminy C i E, może stanowić skuteczne oręż w walce z chorobą.

U pacjentów z bielactwem nabytym upośledzenie sprawności układu antyoksydacyjnego prowadzi do nagromadzenia wolnych rodników tlenowych. W warunkach fizjologicznych pełnią one funkcję mediatorów i regulatorów wielu procesów komórkowych. Ich nadmiar prowadzi jednak do destrukcji elementów strukturalnych i funkcjonalnych komórek barwnikowych [53]. W warunkach upośledzonej obrony antyoksydacyjnej dochodzi do utleniania wielu aminokwasów, w tym tyrozyny. Jej nieodwracalna modyfikacja prowadzi do zahamowania syntezy melaniny. Poza tym H_2O_2 wykazuje działanie inhibicyjne stosunku do tyrozynazy. W trakcie biosyntezy melaniny generowane są związki, takie jak 3,4-dihydroksyfenyloalanina, dopachrom, 5,6-dihydroksyindol, których akumulacja działa toksycznie na komórki barwnikowe [54].

Skutki ataku wolnych rodników na melanocyty potęguje blokada aktywności ważnego przeciwutleniacza działającego w błonie komórek barwnikowych — reduktazy tioredoksynowej. Enzym ten odgrywa rolę wymiatacza wolnych rodników. Jego zmniejszona aktywność wskutek nagromadzenia pozakomórkowego wapnia prowadzi do hamowania tyrozynazy, a co za tym idzie zmniejszonej syntezy melaniny.

Istnieją również doniesienia o nieprawidłowym cyklu syntezy 7-tetrahydrobiopteryny (7BH4) gromadzącej się w nadmiarze w naskórku [55]. 7-tetrahydrobiopteryna jest silnym inhibitorem hydroksylazy fenyloalaninowej, która katalizuje reakcję przemiany fenyloalaniny do tyrozyny. Poza zmniejszeniem syntezy melaniny prowadzi ona do wewnątrzkomórkowego gromadzenia nadtlenu wodoru. W naskórku pacjentów chorujących na bielactwo nabyte stwierdzono również zaburzenia w szlaku metabolicznym związanym z 6-tetrahydrobiopteryną (6BH4) [56]. Jej wadliwe przemiany prowadzą do nadmiernego gromadzenia 7-tetrahydrobiopteryny.

U pacjentów z bielactwem w surowicy i odbarwionej skórze wykazano obniżoną aktywność enzymów neutralizujących reaktywne formy tlenu oraz nieenzymatycznych antyoksydantów, między innymi katalazy, zredukowanego glutationu, witaminy E oraz ubikwinołu. Obserwowano rów-

niez zwiększone stężenie markerów stresu oksydacyjnego, takich jak dialdehyd malonowy.

Wyniki dotychczasowych badań wykazały akumulację reaktywnych form tlenu w skórze pacjentów chorujących na bielactwo nabyte oraz ich udział w progresji zmian chorobowych [57, 58]. Nadmiar H_2O_2 prowadzi do uszkodzenia komórek barwnikowych, co potwierdzają wyniki badań prowadzonych przez Hasse [56]. Odbywa się to głównie za pośrednictwem blokowania aktywności katalazy.

Katalaza (CAT, *catalase*) jest enzymem uczestniczącym w rozkładzie nadtlenu wodoru do wody i tlenu. Dotychczasowe doniesienia traktują o jej obniżonej aktywności u pacjentów z rozpoznaniem bielactwa nabytego. Schallreuter i wsp. [59] oraz Dammak i wsp. [60] wykazali zmniejszoną aktywność tego enzymu zarówno w aktywnej, jak i stabilnej postaci schorzenia. Podobne wyniki otrzymał Sravani, który wykazał w swoich badaniach istotne statystycznie obniżenie aktywności katalazy w skórze zmienionej i niezmienionej pacjentów. W surowicy chorych stwierdzono obniżone wartości enzymu [61]. Z kolei Dammak I. w swoich badaniach porównawczych nie wykazała różnicy istotnej statystycznie w ilości tego enzymu w grupie chorych na bielactwo nabyte w porównaniu z grupą kontrolną [60].

U chorych z bielactwem nabytym badano również aktywność kolejnego związku o funkcji antyoksydacyjnej — dysmutazy ponadtlenkowej (SOD, *super-oxidizedismutase*). Jest to enzym, który katalizuje dysmutację anionorodnika ponadtlenkowego. W większości doniesień mówi się o jego istotnie podwyższonych wartościach w surowicy u pacjentów z tym schorzeniem. Takie wyniki swoich badań opublikowali Dammak I. [60] oraz Agrawal [63]. W ich badaniach nie wykazano istotnych statystycznie różnic w aktywności katalazy w obu grupach. Anju Jain w badaniach z 2010 roku również zaobserwował znacznie podwyższone wartości SOD w aktywnych przypadkach bielactwa w porównaniu z osobami ze stabilną postacią tego schorzenia i grupą kontrolną [64]. Podobne wyniki ujawniły także badania autorstwa Hazneci [65] i Yldrima [66]. Shajil i Begun w 2006 roku wykazali wyższe wartości dysmutazy ponadtlenkowej w postaci segmentalnej i niesegmentalnej bielactwa [67]. Odmienne doniesienia przedstawił Khan R. w badaniach opublikowanych w 2009 roku [68]. Wykazał on istotnie obniżone wartości SOD, peroksydazy glutationowej (GPx, *glutathioneperoxidase*), witaminy C i E oraz całkowitej aktywności przeciwutleniacza w surowicy pacjentów z bielactwem nabytym w porównaniu z grupą kontrolną. Wartości SOD niewykazujące istotnych statystycznie różnic w badanych grupach obserwowali Picardo [69] oraz Passi [70] w naskórku u pacjentów.

Peroksydaza glutationowa chroni komórki przed utlenianiem przez nadtenki powstające w trakcie procesów biochemicznych. Rozkłada ona nadtenki wodoru,

powodując utlenianie glutationu zredukowanego. Wyniki badań klinicznych dotyczących jej aktywności u pacjentów z bielactwem są niespójne. Passi i wsp. [70] oraz Yldirim i wsp. [66] donoszą o zwiększonej aktywności GPx w surowicy pacjentów z rozpoznaniem bielactwa nabytego, natomiast Agrawal i wsp. [63], Khan i wsp. [68] oraz Ozturk i wsp. [71] o jej obniżonej wartości w porównaniu z grupą kontrolną. Zedani i wsp. badali aktywność enzymu w próbkach krwi u 60 pacjentów z bielactwem. Wykazali jej zmniejszenie, które było większe u chorych z III i IV fototypem skóry. Tłumaczyli to zawartością w skórze tych osób feomelaniny, której obecność w mniejszym stopniu niż eumelanina chroni przed produkcją wolnych rodników. Podobne wyniki otrzymali Jalet, Hamdaoui i wsp., którzy badając grupę 60 pacjentów z bielactwem, otrzymali obniżoną wartość peroksydazy glutationowej w porównaniu z grupą kontrolną [72]. Sprzeczne doniesienia dotyczą również aktywności tego enzymu w zależności od rozległości oraz progresji zmian chorobowych. Jain i wsp. nie wykazali w swoich badaniach istotnej różnicy w aktywnych i stabilnych przypadkach bielactwa nabytego [64]. Natomiast Dammark w pracy z 2009 roku zaobserwował większą aktywność tego enzymu w aktywnej postaci schorzenia [60]. Beazley w pracy z 1999 roku opisywał również zależną od wieku aktywność Gpx [73]. Wykazał podwyższone wartości tego enzymu u pacjentów powyżej 46. roku życia. Obserwował również wzrost stężenia selenu w surowicy chorych, który jest kluczowym związkiem dla funkcji peroksydazy glutationowej. Z kolei Passi [69] i Picardo [70] w prowadzonych przez siebie badaniach nie wykazali istotnych statystycznie różnic w aktywności GPx pomiędzy grupą badaną i kontrolną. Ten ostatni stosował u swoich pacjentów koktajl zawierający selenometioninę, który okazał się skuteczny w procesie repigmentacji ognisk bielactwa.

Peroksydacja lipidów jest jednym z ważniejszych procesów biologicznych związanych z działaniem reaktywnych form tlenowych. W wyniku utleniania, szczególnie bogatych w nienasycone kwasy tłuszczowe lipidów komórkowych, powstają nadtenki kwasów tłuszczowych. Są one odpowiedzialne za modyfikację właściwości fizykochemicznych błon komórkowych. Objawia się to utratą ich integralności oraz zmianą funkcji receptorowych. Produkty peroksydacji lipidów zawiadują różnymi typami reakcji wolnorodnikowych. Ich głównym produktem jest dialdehyd malonowy. Jego podwyższone stężenie w surowicy pacjentów z aktywną postacią bielactwa opisywał w swojej publikacji z 2006 roku Ines i wsp. [62]. Podobne wyniki otrzymał Khan R. w badaniach opublikowanych w 2009 roku [68].

Eliminacja reaktywnych form tlenu pozwala na redukcję uszkodzenia DNA i zachowanie integralności błon komórkowych przez zmniejszenie peroksydacji lipidów. W tym celu prowadzono liczne badania u pacjentów z zastosowaniem związków o właściwościach antyoksydacyjnych.

W jednym z badań klinicznych przez ponad 6 miesięcy karmiono myszy z bielactwem mieszaniną przeciwutlenia-czy — witamin A, C i E oraz seleniu i cynku oraz podawano im do picia zieloną herbatę. Do końca badania u 70% z nich zaobserwowano wyraźną repigmentację chorej skóry. W innej pracy z 2007 roku, autorstwa Dell Anna, stwierdzono, że suplement będący koktajlem przeciwutleniaczy (zawierający kwas alfa-liponowy, witaminy A i E oraz wielonienasycone kwasy tłuszczowe) zwiększał skuteczność fototerapii promieniami UVB. Niemal połowa spośród leczonych w ten sposób pacjentów zaobserwowała ponad 75-procentową repigmentację w porównaniu z jedynie 18-procentową w grupie kontrolnej [74].

Pomocne okazało się także miejscowe stosowanie przeciwutleniaczy. Porównywano działanie kremu Vitol Venez, produkcji wenezuelskiej, zawierającego koenzym Q10, witaminę C i E oraz inne składniki naturalnie stymulujące działanie mitochondriów, z działaniem placebo na ponad 100 pacjentach i uzyskano całkiem dobre wyniki. Największy stopień repigmentacji skóry zaobserwowano u osób stosujących krem w połączeniu z doustnym podawaniem przeciwutleniaczy i fenyloalaniny.

W 2007 roku Kostovic zastosował u swoich pacjentów żel zawierający katalazę i dysmutazę w skojarzeniu z fototerapią UVB 311, uzyskując znacznie większą efektywność terapii skojarzonej w porównaniu z samymi naświetlaniami [75].

W 2015 roku opublikowano wyniki prospektywne-go randomizowanego badania, w którym porównywano skuteczność terapii skojarzonej polegającej na codziennej suplementacji przeciwutleniacza i lasera ekscimerowego (grupa A) z izolowaną fototerapią (grupa B). Opierając się na procentowej wartości repigmentacji, ocenianej przez 2 niezależnych lekarzy, stwierdzono, że była ona znacznie wyższa w grupie A ($p < 0,001$) [76].

Spowolnienie procesu rozprzestrzeniania się zmian chorobowych w wyniku suplementacji witaminy E, karotenoidów i ekstraktu z *Phyllanthusemblica* opisała również Colluci w swojej publikacji z 2014 roku [77].

Z kolei odmienne wyniki otrzymał Jayanth i wsp. w 2002 roku, który wykazał brak przeważających korzyści w leczeniu doustnym przeciwutleniaczami w skojarzeniu z fototerapią [78]. Podobnie Akyol i wsp. nie zaobserwowali istotnej różnicy w poprawie klinicznej między grupą pacjentów leczonych metodą fotochemoterapii (PUVA — psoralen i naświetlanie UVA) w skojarzeniu z suplementacją witaminy E w stosunku do grupy pacjentów leczonych izolowaną fototerapią ($p > 0,05$) [79]. Wykazano również, że terapia PUVA i analogi witaminy D3 działają synergistycznie w zakresie zwiększenia syntezy melaniny przez aktywację melanocytów i keratynocytów oraz działanie immunomodulujące [81].

Istnieje doniesienie, według którego korzystne efekty w postaci zahamowania aktywnego procesu w bielactwie

rąk i twarzy uzyskano po doustnej terapii wyciągiem z miłorzębu japońskiego [82]. Skuteczność takiego postępowania wymaga jednak dalszych badań

PODSUMOWANIE

Niewątpliwie stres oksydacyjny odgrywa ważną rolę w etiopatogenezie bielactwa. Jednak wyniki prowadzonych w tym zakresie badań klinicznych są często niespójne. Należy pamiętać, że potencjał antyoksydacyjny organizmu zależy także od wielu czynników, takich jak: nikotynizm, ekspozycja na związki chemiczne w środowisku pracy, przebyte schorzenia oraz dieta bogata w produkty pochodzenia roślinnego, bogate w związki o działaniu antyoksydacyjnym.

W badaniach prowadzonych w naszym ośrodku w 2005 roku oznaczano aktywność katalazy i peroksydazy glutationowej w surowicy pacjentów. Otrzymane wyniki w postaci ich obniżonych wartości tych enzymów w porównaniu z grupą kontrolną potwierdzają zachwianie równowagi oksydacyjno-antyoksydacyjnej u tych chorych [83]. Próba przywrócenia homeostazy w jej zakresie może się okazać kluczowym aspektem terapeutycznym w tym schorzeniu. W przyjętych obecnie standardach postępowania brakuje zaleceń dotyczących suplementacji związków o działaniu antyoksydacyjnym. Zagadnienie to wymaga przeprowadzenia większej liczby badań potwierdzających skuteczność tej terapii.

PIŚMIENNICTWO

1. Passeron T, Ortonne JP. Physiopathology and genetics of vitiligo. *J Autoimmun.* 2005; 25 Suppl: 63–68, doi: 10.1016/j.jaut.2005.10.001, indexed in Pubmed: 16298511.
2. Krüger C, Schallreuter KU. A review of the worldwide prevalence of vitiligo in children/adolescents and adults. *Int J Dermatol.* 2012; 51(10): 1206–1212, doi: 10.1111/j.1365-4632.2011.05377.x, indexed in Pubmed: 22458952.
3. Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DJ. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. Mc Graw Hill, United States of America 2008: 616–622.
4. Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C. Rook's Textbook of Dermatology, 7th edn, Vol. II. Blackwell Science, Oxford 2004: 52–57.
5. Yaghoobi R, Omidian M, Bagheran N. Vitiligo: A review of the published work. *The Journal of Dermatology.* 2011; 38(5): 419–431, doi: 10.1111/j.1346-8138.2010.01139.x.
6. Alikhan A, Felsten LM, Daly M, et al. Vitiligo: a comprehensive overview Part I. Introduction, epidemiology, quality of life, diagnosis, differential diagnosis, associations, histopathology, etiology, and work-up. *J Am Acad Dermatol.* 2011; 65(3): 473–491, doi: 10.1016/j.jaad.2010.11.061, indexed in Pubmed: 21839315.
7. Czajkowski R, Wankiewicz A, Uchańska G, et al. Bielactwo nabyte – patogenezą i postępowanie. *Twój Mag Med.* 2004; 9: 29–35.
8. Woźniak W, Jaworek AK. Bielactwo nabyte. *Dermatol Estet.* 2009; 3: 189–194.
9. Yamamoto Y, Tanioka M, Hayashino Y, et al. Application of a two-question screening instrument to detect depressive symptoms in patients with vitiligo: a pilot study. *J Am Acad Dermatol.* 2011; 64(5): e69–e70, doi: 10.1016/j.jaad.2010.05.031, indexed in Pubmed: 21496683.
10. Bilgiç Ö, Bilgiç A, Akış HK, et al. Depression, anxiety and health-related quality of life in children and adolescents with vitiligo. *Clin Exp Dermatol.* 2011; 36(4): 360–365, doi: 10.1111/j.1365-2230.2010.03965.x, indexed in Pubmed: 21198786.
11. Krüger C, Schallreuter KU. Stigmatisation, Avoidance Behaviour and Difficulties in Coping are Common Among Adult Patients with Vitiligo. *Acta Derm Venereol.* 2015; 95(5): 553–558, doi: 10.2340/00015555-1981, indexed in Pubmed: 25269389.

12. Misterska, M.; Szulczyńska-Gabor, J.; Zaba, R. Aetiopathogenesis, clinical picture and treatment of vitiligo, *Postępy Dermatologii i Alergologii*. 2009; 26(4): 212–22.
13. Zegarska B, Kaczmarek-Skamira E, Czjkowski R. Możliwości kosmetyczne korekcji plam bielactw. *Dermato Klin*. 2008; 10(1): 41–44.
14. Ezzedine K, Lim HW, Suzuki T, et al. Vitiligo Global Issue Consensus Conference Panelists. Revised classification/nomenclature of vitiligo and related issues: the Vitiligo Global Issues Consensus Conference. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2012; 25(3): 1–13, doi: 10.1111/j.1755-148X.2012.00997.x, indexed in Pubmed: 22417114.
15. Kakourou T, Kanaka-Gantenbein C, Papadopoulou A, et al. Increased prevalence of chronic autoimmune (Hashimoto's) thyroiditis in children and adolescents with vitiligo. *J Am Acad Dermatol*. 2005; 53(2): 220–223, doi: 10.1016/j.jaad.2005.03.032, indexed in Pubmed: 16021113.
16. Alkhateeb A, Fain PR, Thody A, et al. Epidemiology of vitiligo and associated autoimmune diseases in Caucasian probands and their families. *Pigment Cell Res*. 2003; 16(3): 208–214, indexed in Pubmed: 12753387.
17. Mason CP, Gawkrödger DJ. Vitiligo presentation in adults. *Clin Exp Dermatol*. 2005; 30(4): 344–345, doi: 10.1111/j.1365-2230.2005.01779.x, indexed in Pubmed: 15953063.
18. Alikhan A, Felsten LM, Daly M, et al. Vitiligo: a comprehensive overview Part I. Introduction, epidemiology, quality of life, diagnosis, differential diagnosis, associations, histopathology, etiology, and work-up. *J Am Acad Dermatol*. 2011; 65(3): 473–491, doi: 10.1016/j.jaad.2010.11.061, indexed in Pubmed: 21839315.
19. Kemp EH, Emhemad S, Akhtar S, et al. Autoantibodies against tyrosine hydroxylase in patients with non-segmental (generalised) vitiligo. *Exp Dermatol*. 2011; 20(1): 35–40, doi: 10.1111/j.1600-0625.2010.01181.x, indexed in Pubmed: 2185937.
20. Laddha NC, Dwivedi M, Mansuri MS, et al. Vitiligo: interplay between oxidative stress and immune system. *Exp Dermatol*. 2013; 22(4): 245–250, doi: 10.1111/exd.12103, indexed in Pubmed: 23425123.
21. Lili Y, Yi W, Ji Y, et al. Global activation of CD8+ cytotoxic T lymphocytes correlates with an impairment in regulatory T cells in patients with generalized vitiligo. *PLoS One*. 2012; 7(5): e37513, doi: 10.1371/journal.pone.0037513, indexed in Pubmed: 22649532.
22. Klarquist J, Denman CJ, Hernandez C, et al. Reduced skin homing by functional Treg in vitiligo. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2010; 23(2): 276–286, doi: 10.1111/j.1755-148X.2010.00688.x, indexed in Pubmed: 20175879.
23. Ben Ahmed M, Zarea I, Reik R, et al. Functional defects of peripheral regulatory T lymphocytes in patients with progressive vitiligo. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2012; 25(1): 99–109, doi: 10.1111/j.1755-148X.2011.00920.x, indexed in Pubmed: 21985183.
24. Abdallah M, Saad A. Evaluation of circulating CD4+CD25highFoxP3+ T lymphocytes in active non-segmental vitiligo. *J Pan-Arab League Dermatol*. 2009; 20: 117–125.
25. Kotobuki Y, Tanemura A, Yang L, et al. Dysregulation of melanocyte function by Th17-related cytokines: significance of Th17 cell infiltration in autoimmune vitiligo vulgaris. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2012; 25(2): 219–230, doi: 10.1111/j.1755-148X.2011.00945.x, indexed in Pubmed: 22136309.
26. Wang CQ, Cruz-Inigo AE, et al. Fuentes- Duculan J. , 1) Th17 cells and activated dendritic cells are increased in vitiligo lesions, *PLoS ONE*. 2011; 6: e18907.
27. Grimes PE, Morris R, Avannis-Aghajani E, et al. Topical tacrolimus therapy for vitiligo: therapeutic responses and skin messenger RNA expression of proinflammatory cytokines. *J Am Acad Dermatol*. 2004; 51(1): 52–61, doi: 10.1016/j.jaad.2003.12.031, indexed in Pubmed: 15243524.
28. Huppert J, Closhen D, Croxford A, et al. Cellular mechanisms of IL-17-induced blood-brain barrier disruption. *FASEB J*. 2010; 24(4): 1023–1034, doi: 10.1096/fj.09-141978, indexed in Pubmed: 19940258.
29. Taher ZA, Lauzon G, Maguiness S, et al. Analysis of interleukin-10 levels in lesions of vitiligo following treatment with topical tacrolimus. *Br J Dermatol*. 2009; 161(3): 654–659, doi: 10.1111/j.1365-2133.2009.09217.x, indexed in Pubmed: 19438859.
30. Spritz RA. Recent progress in the genetics of generalized vitiligo. *J Genet Genomics*. 2011; 38(7): 271–278, doi: 10.1016/j.jgg.2011.05.005, indexed in Pubmed: 21777851.
31. Czajkowski R, Męcińska-Jundziłł K. Current aspects of vitiligo genetics. *Postępy Dermatol Alergol*. 2014; 31(4): 247–255, doi: 10.5114/pdia.2014.43497, indexed in Pubmed: 25254010.
32. Nath SK, Majumder PP, Nordlund JJ. Genetic epidemiology of vitiligo: multilocus recessivity cross-validated. *Am J Hum Genet*. 1994; 55(5): 981–990, indexed in Pubmed: 7977362.
33. Bhatia PS, Mohan L, Pandey ON, et al. Genetic nature of vitiligo. *J Dermatol Sci*. 1992; 4(3): 180–184, indexed in Pubmed: 1286069.
34. Zhang XJ, Chen JJ, Liu JB. The genetic concept of vitiligo. *Journal of Dermatological Science*. 2005; 39(3): 137–146, doi: 10.1016/j.jdermsci.2005.06.004.
35. Njoo M, Westerhof W. Vitiligo. *American Journal of Clinical Dermatology*. 2001; 2(3): 167–181, doi: 10.2165/00128071-200102030-00006.
36. Malhotra N, Dytoc M. The pathogenesis of vitiligo. *J Cutan Med Surg*. 2013; 17(3): 153–172, doi: 10.2310/7750.2012.12005, indexed in Pubmed: 23673299.
37. Birlea SA, Ahmad FJ, Uddin RM, et al. Association of generalized vitiligo with MHC class II loci in patients from the Indian subcontinent. *J Invest Dermatol*. 2013; 133(5): 1369–1372, doi: 10.1038/jid.2012.501, indexed in Pubmed: 23303446.
38. Jin Y, Birlea SA, Fain PR, et al. Genome-wide analysis identifies a quantitative trait locus in the MHC class II region associated with generalized vitiligo age of onset. *J Invest Dermatol*. 2011; 131(6): 1308–1312, doi: 10.1038/jid.2011.12, indexed in Pubmed: 21326295.
39. Singh A, Sharma P, Kar HK, et al. Indian Genome Variation Consortium. HLA alleles and amino-acid signatures of the peptide-binding pockets of HLA molecules in vitiligo. *J Invest Dermatol*. 2012; 132(1): 124–134, doi: 10.1038/jid.2011.240, indexed in Pubmed: 21833019.
40. Birlea SA, Jin Y, Bennett DC, et al. Comprehensive association analysis of candidate genes for generalized vitiligo supports XBPI,FOXP3, and TSLP. *J Invest Dermatol*. 2011(81): 31–37.
41. Zhao M, Gao F, Wu X, et al. Abnormal DNA methylation in peripheral blood mononuclear cells from patients with vitiligo. *Br J Dermatol*. 2010; 163(4): 736–742, doi: 10.1111/j.1365-2133.2010.09919.x, indexed in Pubmed: 20560952.
42. Imran M, Laddha NC, Dwivedi M, et al. Interleukin-4 genetic variants correlate with its transcript and protein levels in patients with vitiligo. *British Journal of Dermatology*. 2012; 167(2): 314–323, doi: 10.1111/j.1365-2133.2012.11000.x.
43. Laddha NC, Dwivedi M, Begum R. Increased Tumor Necrosis Factor (TNF)- α and its promoter polymorphisms correlate with disease progression and higher susceptibility towards vitiligo. *PLoS One*. 2012; 7(12): e52298, doi: 10.1371/journal.pone.0052298, indexed in Pubmed: 23284977.
44. Philips MA, Kingo K, Karelson M, et al. Promoter polymorphism -119C/G in MYG1 (C12orf10) gene is related to vitiligo susceptibility and Arg4Gln affects mitochondrial entrance of Myg1. *BMC Medical Genetics*. 2010; 11(1), doi: 10.1186/1471-2350-11-56.
45. Morrone A, Picardo M, de Luca G, et al. Gatecholamines and vitiligo. *Pigment Cell Res*. 1992(5): 65–69.
46. Al'Abadie MS, Senior HJ, Bleeheh SS, et al. Neuropeptide and neuronal marker studies in vitiligo. *Br J Dermatol*. 1994; 131(2): 160–165, indexed in Pubmed: 7522512.
47. Lazarova R, Hristakieva E, Lazarov N, et al. Vitiligo-related neuropeptides in nerve fibers of the skin. *Arch Physiol Biochem*. 2000; 108(3): 262–267, doi: 10.1076/1381345520000710831ZFT262, indexed in Pubmed: 11094379.
48. Liu PY, Bondesson L, Löntz W, et al. The occurrence of cutaneous nerve endings and neuropeptides in vitiligo vulgaris: a case-control study. *Arch Dermatol Res*. 1996; 288(11): 670–675, indexed in Pubmed: 8931869.
49. David A. The neurosensory system controls keratinocyte release of growth and survival factor nerve growth factor. *J Invest Dermatol*. 2001; 17(1025).
50. Gauthier Y, Cario-Andre M, Lepreux S, et al. Melanocyte detachment after skin friction in non lesional skin of patients with generalized vitiligo. *Br J Dermatol*. 2003; 148(1): 95–101, indexed in Pubmed: 12534601.
51. Yoshimura T, Matsuyama W, Kamohara H. Discoidin domain receptor 1: a new class of receptor regulating leukocyte-collagen interaction. *Immunol Res*. 2005; 31(3): 219–230, doi: 10.1385/IR:31:3:219, indexed in Pubmed: 15888913.
52. Silva de Castro CC, do Nascimento LM, Walker G, et al. Genetic variants of the DDR1 gene are associated with vitiligo in two independent Brazilian population samples. *J Invest Dermatol*. 2010; 130(7): 1813–1818, doi: 10.1038/jid.2010.34, indexed in Pubmed: 20182441.

53. Kulbacka J, Saczko J, Chwilkowska A. Stres oksydacyjny w procesach uszkodzenia komórek. Akademia Medyczna we Wrocławiu, Katedra i Zakład Biochemii Lekarski.
54. Dell'Anna ML, Ottaviani M, Bellei B, et al. Membrane lipid defects are responsible for the generation of reactive oxygen species in peripheral blood mononuclear cells from vitiligo patients. *J Cell Physiol.* 2010; 223(1): 187–193, doi: 10.1002/jcp.22027, indexed in Pubmed: 20049874.
55. Schallreuter KU, Wood JM, Pittelkow MR, et al. Regulation of melanin biosynthesis in the human epidermis by tetrahydrobiopterin. *Science.* 1994; 263(5152): 1444–1446, indexed in Pubmed: 8128228.
56. Hasse S, Gibbons NCJ, Rokos H, et al. Perturbed 6-tetrahydrobiopterin recycling via decreased dihydropteridine reductase in vitiligo: more evidence for H₂O₂ stress. *J Invest Dermatol.* 2004; 122(2): 307–313, doi: 10.1046/j.0022-202X.2004.22230.x, indexed in Pubmed: 15009710.
57. Maresca M, Roccella M, Roccella F, et al. Increased sensitivity to peroxidative agents as a possible pathogenic factor of melanocyte damage in vitiligo. *J Invest Dermatol.* 1997(109): 310–313.
58. Schallreuter KU, Rubsam K, Gibbons NC, et al. Methionine sulfoxide reductases A and B are deactivated by hydrogen peroxide (H₂O₂) in the epidermis of patients with vitiligo. *J Invest Dermatol.* 2008(128): 808–815.
59. Schallreuter KU, Wood JM, Berger J. Low catalase levels in the epidermis of patients with vitiligo. *J Invest Dermatol.* 1991; 97(6): 1081–1085, indexed in Pubmed: 1748819.
60. Dammak I, Boudaya S, Ben Abdallah F, et al. Antioxidant enzymes and lipid peroxidation at the tissue level in patients with stable and active vitiligo. *Int J Dermatol.* 2009; 48(5): 476–480, doi: 10.1111/j.1365-4632.2009.03998.x, indexed in Pubmed: 19416376.
61. Sravani PV, Babu NK, Gopal KVT, et al. Determination of oxidative stress in vitiligo by measuring superoxide dismutase and catalase levels in vitiliginous and non-vitiliginous skin. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2009; 75(3): 268–271, doi: 10.4103/0378-6323.48427, indexed in Pubmed: 19439879.
62. Ines D, Sonia B, Riadh BM, et al. A comparative study of oxidant-antioxidant status in stable and active vitiligo patients. *Arch Dermatol Res.* 2006; 298(4): 147–152, doi: 10.1007/s00403-006-0680-2, indexed in Pubmed: 16897080.
63. Agrawal D, Shajil EM, Marfatia YS, et al. Study on the antioxidant status of vitiligo patients of different age groups in Baroda. *Pigment Cell Res.* 2004; 17(3): 289–294, doi: 10.1111/j.1600-0749.2004.00149.x, indexed in Pubmed: 15140075.
64. Jain A, Mal J, Mehndiratta V, et al. Study of oxidative stress in vitiligo. *Indian J Clin Biochem.* 2011; 26(1): 78–81, doi: 10.1007/s12291-010-0045-7, indexed in Pubmed: 22211020.
65. Hazneci E, Karabulut AB, Oztürk C, et al. A comparative study of superoxide dismutase, catalase, and glutathione peroxidase activities and nitrate levels in vitiligo patients. *Int J Dermatol.* 2005; 44(8): 636–640, doi: 10.1111/j.1365-4632.2004.02027.x, indexed in Pubmed: 16101862.
66. Yıldırım M, Baysal V, Inaloz HS, et al. The role of oxidants and antioxidants in generalized vitiligo at tissue level. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2004; 18(6): 683–686, doi: 10.1111/j.1468-3083.2004.01080.x, indexed in Pubmed: 15482295.
67. Shajil EM, Begum R. Antioxidant status of segmental and non-segmental vitiligo. *Pigment Cell Res.* 2006; 19(2): 179–180, doi: 10.1111/j.1600-0749.2006.00299.x, indexed in Pubmed: 16524434.
68. Khan R, Satyam A, Gupta S, et al. Circulatory levels of antioxidants and lipid peroxidation in Indian patients with generalized and localized vitiligo. *Arch Dermatol Res.* 2009; 301(10): 731–737, doi: 10.1007/s00403-009-0964-4, indexed in Pubmed: 19488773.
69. Picardo M, Passi S, Morrone A, et al. Antioxidant status in the blood of patients with active vitiligo. *Pigment Cell Res.* 1994; 7(2): 110–115, indexed in Pubmed: 8066016.
70. Passi S, Grandinetti M, Maggio F, et al. Epidermal oxidative stress in vitiligo. *Pigment Cell Res.* 1998; 11(2): 81–85, indexed in Pubmed: 9585244.
71. Ozturk IC, Batcioglu K, Karatas F, et al. Comparison of plasma malondialdehyde, glutathione, glutathione peroxidase, hydroxyproline and selenium levels in patients with vitiligo and healthy controls. *Indian J Dermatol.* 2008; 53(3): 106–110, doi: 10.4103/0019-5154.39577, indexed in Pubmed: 19882005.
72. Jalel A, Hamdaoui MH. Study of total antioxidant status and glutathione peroxidase activity in Tunisian vitiligo patients. *Indian J Dermatol.* 2009; 54(1): 13–16, doi: 10.4103/0019-5154.48978, indexed in Pubmed: 20049261.
73. Beazley WD, Gaze D, Panske A, et al. Serum selenium levels and blood glutathione peroxidase activities in vitiligo. *Br J Dermatol.* 1999; 141(2): 301–303, indexed in Pubmed: 10468804.
74. Dell'Anna ML, Mastrofrancesco A, Sala R, et al. Antioxidants and narrow band-UVB in the treatment of vitiligo: a double-blind placebo controlled trial. *Clin Exp Dermatol.* 2007; 32(6): 631–636, doi: 10.1111/j.1365-2230.2007.02514.x, indexed in Pubmed: 17953631.
75. Kostović K, Pastar Z, Pasić A, et al. Treatment of vitiligo with narrow-band UVB and topical gel containing catalase and superoxide dismutase. *Acta Dermatovenerol Croat.* 2007; 15(1): 10–14, indexed in Pubmed: 17433173.
76. Soliman M, Samy NA, Abo Eittah M, et al. Comparative study between excimer light and topical antioxidant versus excimer light alone for treatment of vitiligo. *J Cosmet Laser Ther.* 2016; 18(1): 7–11, doi: 10.3109/14764172.2015.1052510, indexed in Pubmed: 26052813.
77. Colucci R, Dragoni F, Conti R, et al. Evaluation of an oral supplement containing *Phyllanthus emblica* fruit extracts, vitamin E, and carotenoids in vitiligo treatment. *Dermatol Ther.* 2015; 28(1): 17–21, doi: 10.1111/dth.12172, indexed in Pubmed: 25285994.
78. Jayanth DP, Pai BS, Shenoi SD, et al. Efficacy of antioxidants as an adjunct to photochemotherapy in vitiligo: a case study of 30 patients. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2002; 68(4): 202–205, indexed in Pubmed: 17656936.
79. Akçol M, Celik VK, Özcelik S, et al. The effects of vitamin E on the skin lipid peroxidation and the clinical improvement in vitiligo patients treated with PUVA. *Eur J Dermatol.* 2002; 12(1): 24–26, indexed in Pubmed: 11809591.
80. Popko M, Kacalak-Rzepka A, Bielecka-Grzela S, et al. [Vitiligo as an aesthetic problem. Noninvasive therapeutic methods in vitiligo]. *Ann Acad Med Stetin.* 2011; 57(3): 23–27, indexed in Pubmed: 23383544.
81. Yalçın B, Sahin S, Bükülmez G, et al. Experience with calcipotriol as adjunctive treatment for vitiligo in patients who do not respond to PUVA alone: a preliminary study. *J Am Acad Dermatol.* 2001; 44(4): 634–637, doi: 10.1067/mjd.2001.112357, indexed in Pubmed: 11260538.
82. Parsad D, Pandhi R, Juneja A. Effectiveness of oral Ginkgo biloba in treating limited, slowly spreading vitiligo. *Clin Exp Dermatol.* 2003; 28(3): 285–287, indexed in Pubmed: 12780716.
83. Krzyżyńska-Malinowska E, Gerard D, Placek F, et al. Aktywność katalazy i peroksydazy glutationowej u pacjentów z bielactwem nabytym. *Dermatol Estetyczna.* 2005; 7(1): 5–9.