

ROZACEEA ȘI FACTORII DE RISC CARDIOVASCULAR

ROSACEA AND CARDIOVASCULAR RISK FACTORS

MARIUS IRIMIE

Rezumat

Introducere: Deși legătura rozaceei cu sistemul cardiovascular este bine cunoscută, flushing-urile faciale și dezvoltarea telangiectaziilor fiind două dintre simptomele primare cutanate ale rozaceei, date recente indică o potențială conexiune între rozacee și boala cardiovasculară.

Obiectiv: Evaluarea riscului de boală cardiovasculară prin identificarea factorilor de risc cardiovascular la pacienții cu rozacee.

Material și metodă: Am realizat un studiu caz-control în care au fost incluși 46 de pacienți cu rozacee (37 femei și 9 bărbați, vârsta medie $49,8 \pm 15,18$ ani) și 39 subiecți martor fără rozacee (31 femei și 8 bărbați, vârsta medie $47,87 \pm 15,11$ ani) cu caracteristici asemănătoare de vârstă și sex cu cei din lotul de studiu. Au fost înregistrate datele demografice, datele antropometrice, istoricul medical și prezența factorilor de risc cardiovascular. La pacienții cu rozacee au fost colectate date privind vechimea bolii și subtipul clinic de rozacee. Au fost efectuate următoarele investigații de laborator: glicemie, insulină, profil lipidic, CRP. Au fost calculate indicii HOMA-IR și scorul de risc Framingham.

Rezultate: 27 (58,69%) dintre pacienții cu rozacee prezentau forma clinică de rozacee eritemato-telangiectazică iar 19 (41,31%) aveau rozacee papulopustuloasă. Durata de evoluție a rozaceei a avut o medie de $10,85 \pm 9,08$ ani. S-a observat o frecvență mai ridicată a HTA ($p=0.004$), a valorilor scăzute ale HDL colesterolului ($p=0.037$), a CRP ($p=0.028$) și a sindromului metabolic ($p=0.047$) la pacienții cu rozacee comparativ cu lotul martor, rezultate care s-au asociat cu un risc mai ridicat de boală cardiovasculară și deces conform scorului de risc Framingham ($p=0.001$). Nu s-a identificat o corelație a formelor clinice de rozacee cu factorii de risc cardiovascular.

Summary

Introduction: Although the relationship of rosacea to the cardiovascular system is well known, facial flushing and telangiectasias being two of the primary skin symptoms of rosacea, recent data indicate a potential connection between rosacea and cardiovascular disease.

Aim: Cardiovascular disease risk assessment by identifying cardiovascular risk factors in rosacea patients.

Material and method: We conducted a case-control study involving 46 patients with rosacea (37 women and 9 males, mean age 49.8 ± 15.18 years) and 39 control non-rosacea subjects (31 women and 8 males, mean age 47.87 ± 15.11 years) with similar age and gender characteristics to those in the study group. Demographic and anthropometric data, medical history and the presence of cardiovascular risk factors were recorded. Data on the age of the disease and the clinical subtype of rosacea have been collected in rosacea patients. Laboratory investigations including fasting blood glucose, insulin, C-reactive protein, lipid profile, were performed. The HOMA-IR index and the Framingham risk score were calculated.

Results: 27 (58.69%) of patients with rosacea had the erythematotelangiectatic subtype and 19 (41.31%) had papulopustular subtype. Mean disease duration in the rosacea group was 10.85 ± 9.08 years. A higher frequency of HTA ($p=0.004$), low HDL cholesterol ($p=0.037$), CRP ($p=0.028$) and metabolic syndrome ($p=0.047$) were observed in rosacea compared to control group, results that were associated with a higher risk of cardiovascular disease and death according to the Framingham risk score ($p=0.001$). No correlation of rosacea subtypes with cardiovascular risk factors has been identified.

Conclusions: Rosacea patients more commonly associate cardiovascular risk factors compared to control

* Facultatea de Medicină, Universitatea Transilvania din Brașov.
Faculty of Medicine, Transilvania University of Brașov.

Concluzii: Pacienții cu rozacee asociază mai frecvent factori de risc cardiovascular comparativ cu subiecții martor, impunând o evaluare sistematică a acestora datorită riscului crescut pentru bolile cardiovasculare și deces.

Cuvinte cheie: rozacee, hipertensiune arterială, dislipidemie, sindrom metabolic, proteina C reactivă.

Intrat în redacție: 18.04.2019

Acceptat: 31.05.2019

subjects, requiring a systematic assessment of these due to increased risk for cardiovascular disease and death.

Key words: rosacea, hypertension, dyslipidemia, metabolic syndrome, reactive C protein.

Received: 18.04.2019

Accepted: 31.05.2019

Introducere

Clasic, rozaceea este considerată o afecțiune strict cutanată, dar o serie de studii au remarcat o asociere frecventă la pacienții cu rozacee a unor simptome specifice sau afecțiuni gastro-intestinale [1, 2, 3, 4], boli cardiovasculare, depresie [5] sau migrenă [1]. Deși legătura rozaceei cu sistemul cardiovascular este bine cunoscută – flushing-urile faciale și dezvoltarea telangiectaziilor fiind două dintre simptomele primare cutanate ale rozaceei – studii recente indică o potențială conexiune între rozacee și BCV.

Obiectiv

În acest studiu ne-am propus să evaluăm riscul de BCV prin identificarea factorilor de risc cardiovascular la pacienții cu rozacee.

Material și metodă

Am realizat un studiu caz-control în care au fost incluși 46 de pacienți cu rozacee și 39 subiecți martor fără rozacee cu caracteristici asemănătoare de vârstă și sex cu cei din lotul de studiu. Subiecții celor două grupuri au fost recrutați din rândul pacienților consultați în ambulatoriul de Dermatologie al Spitalului Clinic Județean de Urgență din Brașov în perioada ianuarie 2018–noiembrie 2018, bărbați și femei cu vârstă peste 18 ani care au îndeplinit criteriile de includere/excludere. Protocolul studiului a fost aprobat de comisia de etică a spitalului. Înrolarea în studiu s-a efectuat cu acordul scris al subiecților.

Diagnosticul de rozacee s-a bazat pe aspectele clinice conform criteriilor National Rosacea Society [6], pentru diagnosticul de rozacee fiind necesar cel puțin unul dintre criteriile primare cu localizare centrofacială: istoric de flushing-uri

Introduction

Classic, rosacea is considered a strictly cutaneous condition, but a number of studies have noted a frequent association of rosacea with specific symptoms or gastrointestinal disorders [1, 2, 3, 4], cardiovascular disease (CVD), depression [5] or migraine [1]. Although the relationship of rosacea to the cardiovascular system is well known, facial flushing and telangiectasias being two of the primary skin symptoms of rosacea, recent data indicate a potential connection between rosacea and cardiovascular disease.

Aim

In this study, we proposed to evaluate the risk of CVD by identifying cardiovascular risk factors in rosacea patients.

Material and method

We conducted a case-control study involving 46 patients with rosacea and 39 non-rosacea controls matched for age and gender. Subjects of the two groups were recruited from the outpatients of the Clinical Emergency County Hospital from Brașov, between January 2018 and November 2018, men and women aged over 18 years who met the inclusion/exclusion criteria. The study protocol was approved by the hospital ethics committee. Enrollment in the study was performed with the written consent of the subjects.

Diagnosis of rosacea was based on clinical aspects according to the National Rosacea Society criteria [6]. For diagnosis of rosacea, at least one of the primary criteria with centrofacial

frecvente, eritem permanent, papule și pustule, telangiectazii. Criteriile secundare includ senzația de arsură sau de înțepătură, edemul, plăcile, aspectul uscat al tegumentului, manifestările oculare și modificările hipertrofice.

Criterii de excludere

- Subiectul nu și-a dat acordul scris pentru participarea în studiu;
- Vârsta sub 18 ani;
- Femeie însărcinată sau care alăptează;
- Utilizarea de terapii hipolipemiante, anti-inflamatorii non-steroidiene, corticoterapie sistemică în ultima lună;
- Terapie curentă cu contraceptive orale;
- Anomalii severe ale funcției renale;
- Afecțiuni hepatice acute sau cronice severe;
- Disfuncții tiroidiene manifeste clinic sau subclinice;
- Alte boli inflamatorii cronice cutanate sau sistemice, boli autoimune sau infecție activă în momentul înrolării;
- Istoric de sindroame de imunodeficiență severă.

Într-o primă etapă au fost înregistrate: datele demografice, istoricul medical personal, fumatul de țigarete, consumul de alcool, antecedentele heredocolaterale, medicație concomitentă și recentă, date despre examenul fizic și datele antropometrice (înălțime, greutate, circumferința abdominală, IMC). La pacienții cu rozacee au fost colectate în plus date privind vechimea bolii și subtipul clinic de rozacee.

Subiecții eligibili în prima etapă au continuat cu următoarele proceduri. Femeilor cu potențial de procreare li s-a efectuat un test de sarcină urinar. Pentru diagnosticul comorbidităților și identificarea factorilor de risc cardiovascular, pe lângă istoricul medical și examenul fizic general, au fost efectuate investigații de laborator de screening în ambele grupuri. Au fost prelevate probe de sânge a jeun prin puncție venoasă (7-10 ml) pentru efectuarea: hemoleucogramei, glicemiei, colesterolului total, LDL-colesterolului, HDL-colesterolului, trigliceridelor, ureei, creatininei, TGO, TGP, acidului uric, insulinei, și proteinei C reactive înalt senzitive (hs-CRP).

Au fost considerați ca factori de risc pentru bolile cardiovasculare: vârsta >45 de ani la

localization is required: history of frequent flushing, permanent erythema, papules and pustules, telangiectasia. Secondary criteria include burning or stinging sensation, edema, plaque, dry skin appearance, ocular manifestations, and hypertrophic changes.

Exclusion criteria

- The subject did not give his written consent for participation in the study;
- Age under 18;
- Pregnant or breastfeeding women;
- Use of lipid-lowering therapies, non-steroidal anti-inflammatory drugs, systemic corticotherapy in the last month;
- Current therapy with oral contraceptives;
- Severe renal function abnormalities;
- Acute or chronic severe liver disease;
- Clinical or subclinical thyroid dysfunctions;
- Other chronic or systemic inflammatory diseases, autoimmune diseases or active infection at enrollment;
- History of severe immunodeficiency syndromes.

Demographic features, personal and familial medical history, cigarette smoking, alcohol consumption, concomitant and recent medication, data on physical examination and anthropometric data (height, weight, waist circumference, BMI) were recorded in a first step. In addition, data on duration of the disease and the clinical subtype of rosacea have been collected in rosacea patients.

Eligible subjects in the first step continued with the following procedures. For women with procreation potential, a urinary pregnancy test was performed. For diagnosis of comorbidities and identification of cardiovascular risk factors, in addition to medical history and physical examination, screening laboratory investigations were performed in both groups. Blood samples were taken by venipuncture (7-10 ml) to perform: blood cell counts, fasting blood glucose (FBG), insulin, total cholesterol, LDL cholesterol, HDL cholesterol, triglycerides, urea, creatinine, TGO, TGP, uric acid and highly sensitive reactive C-protein (hs-CRP).

bărbați și >55 ani la femei, istoricul familial de BCV timpurie, circumferința abdominală >94 cm la bărbați și >80 cm la femei, IMC >25 kg/m², prediabetul (definit ca valori ale glucozei serice a jeun între 100-125 mg/dl), diabetul zaharat, hipertensiunea arterială, fumatul, consumul de alcool, valori ale colesterolului total >200 mg/dl, valori ale LDL-colesterolului >130 mg/dl, valori ale HDL-colesterolului <40 mg/dl la bărbați și <50 mg/dl la femei, valori ale trigliceridelor >150 mg/dl, valori ale hsCRP ≥1 mg/l. Sindromul metabolic (SM) a fost definit prin prezența a mai mult de trei dintre criteriile stabilite de Federația Internațională de Diabet (2005) [7]. Pentru a cuantifica rezistența la insulină a fost utilizată evaluarea modelului homeostatic (HOMA-IR) (HOMeostasis Model Assessment of Insulin-Resistance) ($HOMA-IR = [glucozei (mg/dl) \times insulină (mg/dL)]/405$). Am considerat o valoare >2 a indicelui HOMA ca reprezentând insulinorezistența. Subiecților din ambele grupuri cu vârsta cuprinsă între 30 și 79 ani li s-a calculat Scorul de Risc Framingham la 10 ani (FRS) pentru infarct miocardic și deces incluzând vârsta, sexul, colesterolul total, HDL-colesterol, tensiunea arterială sistolică, și fumatul. FRS calculat individual a fost considerat cu risc scăzut (risc <10%), risc intermediar (risc 10–20%) și risc ridicat (>20%).

Analiza statistică

Datele au fost înregistrate într-o bază de date Microsoft Excel și ulterior supuse unei analize statistice utilizând SPSS 20.0 pentru Windows. Datele continue, normal distribuite, au fost prezentate ca valori medii ± deviația standard. Testul ANOVA a fost folosit pentru comparații între grupurile de variabile continue. Testul chi-pătrat a fost utilizat pentru a compara variabilele prezentate în cifre și procente. Variabilele continue au fost dihotomizate în funcție de valorile *cut off* definite anterior și a fost aplicat testul independent. Riscul relativ estimat a fost calculat prin odds ratio utilizând regresia logistică bivariată. Corelațiile dintre parametrii clinici și cei paraclinici au fost calculate folosind analiza de corelație Spearman. Pragul de semnificație statistică acceptat a fost $p < 0,05$.

The following were considered as risk factors for cardiovascular disease: age >45 years in men and >55 years in women, family history of early CVD, waist circumference >94 cm in men and >80 cm in women, BMI >25 kg/m², pre-diabetes (defined as fasting blood glucose values between 100-125 mg/dL), diabetes mellitus, hypertension, smoking, alcohol consumption, total cholesterol >200 mg/dL, LDL-cholesterol >130 mg/dL, HDL-cholesterol <40 mg/dL in men and <50 mg/dL in women, triglyceride values >150 mg/dL, hsCRP ≥1 mg/L. The metabolic syndrome was defined by the presence of more than three of the criteria established by the International Diabetes Federation (2005) [7]. To quantify insulin resistance, HOMA-IR (HOMeostasis Model Assessment of Insulin-Resistance) ($HOMA-IR = [glucose (mg/dL) \times insulin (mg/dL)]/405$) was used. We considered a value >2 of the HOMA index as representing insulin resistance. Subjects from both groups aged 30-79 years were assigned the Framingham 10-Year Risk (FRS) for myocardial infarction and death including age, sex, total cholesterol, HDL-cholesterol, systolic blood pressure, and smoking. Individually calculated FRS was considered to be of low risk (risk <10%), intermediate risk (10-20% risk) and high risk (> 20%).

Statistical analysis

The data was recorded in a Microsoft Excel database and then subjected to a statistical analysis using SPSS 20.0 for Windows. Continuous, normally distributed data was presented as mean ± standard deviation. The ANOVA test was used for comparisons between the groups of continuous variables. The chi-square test was used to compare the categorical variables. The continuous variables were dichotomized based on the previously defined cut off values and the independent test was applied. Estimated relative risk was calculated by odds ratio using bivariate logistic regression. Correlations between clinical and paraclinical parameters were calculated using the Spearman correlation analysis. The accepted statistical significance threshold was $p < 0.05$.

Rezultate

Date demografice

Au fost incluși în studiu 46 de subiecți cu rozacee (37 femei și 9 bărbați, sex ratio F/M 4,11/1, vârsta medie 49,8±15,18 ani) și 39 subiecți martor (31 femei și 8 bărbați, sex ratio F/M 3,88/1, vârsta medie 47.87±15,11 ani). Caracteristicile de vârstă și sex ale pacienților celor două grupuri au fost similare ($p=0.949/0.541$). 23 (50%) dintre pacienții cu rozaceea aveau fototip 2 și 23 (50%) fototip 3, iar în lotul martor 12 (30,77%) subiecți aveau fototip 2, 25 (64,1%) fototip 3 și 2 (5,13%) fototip 4. Dintre cei 46 pacienți cu rozacee 27 (58,69%) prezentau forma clinică de rozacee eritemato-telangiectazică iar 19 (41,31%) aveau rozacee papulo-pustuloasă. Durata de evoluție a rozaceei a variat de la 1 la 40 de ani cu o medie de 10,85±9,08 ani (tabelul I).

Results

Demographic features

46 subjects with rosacea (37 women and 9 men, sex ratio F/M 4.11/1, mean age 49.8±15.18 years) and 39 controls (31 women and 8 men, sex ratio F/M 3.88/1, mean age 47.87±15.11 years) were included in study. The age and gender characteristics of the two groups were similar ($p=0.949/0.541$). 23 (50%) of the rosacea patients had skin phototype 2 and 23 (50%) phototype 3. In control group 12 (30.77%) subjects had phototype 2, 25 (64.1%) phototype 3 and 2 (5.13%) phototype 4. 27 (58.69%) of patients with rosacea had the erythematotelangiectatic subtype and 19 (41.31%) had papulopustular subtype. The duration of evolution of rosacea ranged from 1 to 40 years with a mean of 10.85±9.08 years (Table I).

Tabelul I – Caracteristici demografice și clinice ale loturilor de studiu

	Rozacee		Martor		p
	n	%	n	%	
Femei	37	80,43%	31	79,49%	.541
Bărbați	9	19,57%	8	20,51%	
Vârsta (medie±DS) (ani)	49,8±15,18		47,87±15,11		.949
Fototip 2	23	50%	12	30,77%	.453
3	23	50%	25	64,1%	
4	0	0%	2	5,13%	
IMC (media±DS) (kg/m ²)	26,79±3,29		25,75±5,04		.374
Circumferința abdominală (media±DS) (cm)	85,87±15,25		83,62±16,99		.098

IMC - indice de masă corporală

Table I – Demographic and clinical features of study groups

	Rozacee		Controls		p
	n	%	n	%	
Women	37	80.43%	31	79.49%	.541
Men	9	19.57%	8	20.51%	
Age (mean±SD)	49.8±15.18		47.87±15.11		.949
Phototype 2	23	50%	12	30.77%	.453
3	23	50%	25	64.1%	
4	0	0%	2	5.13%	
BMI (mean±SD) (kg/m ²)	26.79±3.29		25.75±5.04		.374
Waist circumference (mean±SD) (cm)	85.87±15.25		83.62±16.99		.098

BMI – body mass index

Factori de risc cardiovascular

O vârstă >45 de ani la bărbați și >55 ani la femei au avut 39,13% dintre pacienții cu rozacee și 30,77% dintre subiecții martor ($p=0.671$). Circumferința abdominală medie a fost de $85,87\pm 15,25$ cm în grupul cu rozacee și de $83,62\pm 16,99$ cm în grupul de control ($p=0.098$). O circumferință abdominală >94 cm la bărbați și >80 cm la femei a fost observată la 58,70% dintre pacienții cu rozacee și la 46,15% dintre subiecții martor (OR 1,185; 90%CI: 0,765-4,307; $p=0.490$). IMC mediu a fost similar în cele două grupuri ($26,79\pm 3,29$ kg/m² și respectiv $25,75\pm 5,04$ kg/m², $p=0.374$). Un IMC >25 kg/m² a fost calculat la 69,56% dintre pacienții cu rozacee și la 48,72% dintre martori (OR 2,175; 90%CI: 0,902-5,244; $p=0.595$). Frecvența fumatului (10,87% vs. 25,64%; $p=0.765$) și consumului de alcool (10,87% vs. 5,13%; $p=0.589$) în cele două grupuri nu a avut diferențe semnificative statistice.

În grupul cu rozacee nivelul seric mediu al colesterolului total a fost de $213,65\pm 52,47$ mg/dL (50% dintre ei având valori >200 mg/dL), pe când în lotul martor nivelul mediu al colesterolului total a fost de $198,63\pm 38,59$ mg/dL (43,59% cu valori >200 mg/dL) (OR 1,294; 90%CI: 0,549-3,049; $p=0.313$). Nivelul seric mediu al LDL a fost de $126,95\pm 45,94$ mg/dL la pacienții cu rozacee (36,96% cu valori >130 mg/dL) și de $117,05\pm 29,23$ mg/dL (43,59% având valori >130 mg/dL) (OR 0,759; 90%CI: 0,317-1,813; $p=0.987$). La pacienții cu rozacee valoarea medie a HDL a fost de $53,48\pm 17,48$ mg/dL (39,13% cu valorile sub limita normală), comparativ cu $57,40\pm 16,71$ mg/dL în lotul de control (33,33% cu valorile sub limita normală) (OR 1,286; 90%CI: 0,527-3,134; $p=0.037$). Nivelul seric mediu al trigliceridelor a fost de $136,51\pm 70,85$ mg/dL la pacienții cu rozacee (28,26% cu valori >150 mg/dL) și de $128,55\pm 56,63$ mg/dL la subiecții martor (30,77% cu valori >150 mg/dL) (OR 0,886; 90%CI: 0,348-2,258; $p=0.298$). Valoarea medie a glicemiei a fost de $98,16\pm 25,38$ mg/dL în lotul cu rozacee (valori >100 mg/dL la 36,96%) și respectiv de $98,92\pm 17,32$ mg/dL la martori (valori >100 mg/dL la 30,77%) (OR 1,446; 90%CI: 0,587-3,567; $p=0.671$). Nivelul mediu al insulinei în grupul cu rozacee și în cel de control a fost de $9,062\pm 6,06$ μ UI/mL și respectiv $14,9\pm 21,47$ μ UI/mL, iar al indicelui HOMA-IR de $2,21\pm 1,59$ și respectiv $4,25\pm 7,92$. Valoarea medie a

Cardiovascular risk factors

An age >45 years in men and >55 years in women had 39.13% of rosacea patients and 30.77% of controls ($p=0.671$). Mean waist circumference was 85.87 ± 15.25 cm in the rosacea group and 83.62 ± 16.99 cm in the control group ($p=0.098$). A waist circumference >94 cm in men and >80 cm in women was observed in 58.70% of rosacea patients and 46.15% of controls (OR 1.185; 90% CI: 0.765-4.307; $p=0.490$). Mean BMI was similar in the two groups (26.79 ± 3.29 kg/m² and 25.75 ± 5.04 kg/m² respectively, $p=0.374$). A BMI >25 kg/m² was calculated in 69.56% of rosacea patients and 48.72% of controls (OR 2.175; 90% CI: 0.902-5.244; $p=0.595$). The smoking frequency (10.87% vs. 25.64%; $p=0.765$) and alcohol consumption (10.87% vs. 5.13%; $p=0.589$) in the two groups did not have statistically significant differences. In the rosacea group the mean total cholesterol level was 213.65 ± 52.47 mg/dL (50% of which had values >200 mg/dL), whereas in the control group the mean cholesterol level was 198.63 ± 38.59 mg/dL (43.59% with values >200 mg/dL) (OR 1.294; 90% CI: 0.549-3.049; $p=0.313$). The mean LDL level was 126.95 ± 45.94 mg/dL in rosacea patients (36.96% with values >130 mg/dL) and 117.05 ± 29.23 mg/dL in controls (43.59% having values >130 mg/dL) (OR 0.759; 90% CI: 0.317-1.813; $p=0.987$). In rosacea patients the mean HDL was 53.48 ± 17.48 mg/dL (39.13% below baseline) compared to 57.40 ± 16.71 mg/dL in the control group (33.33% with values below the normal range) (OR 1.286; 90% CI: 0.527-3.134; $p=0.037$). The mean serum level of triglycerides was 136.51 ± 70.85 mg/dL in rosacea patients (28.26% with values >150 mg/dL) and 128.55 ± 56.63 mg/dL in controls (30.77% with values >150 mg/dL) (OR 0.886; 90% CI: 0.348-2.258; $p=0.298$). The mean blood glucose level was 98.16 ± 25.38 mg/dL in the rosacea group (values >100 mg/dL at 36.96%) and 98.92 ± 17.32 mg/dL in the control group (values >100 mg/dL at 30.77%) (OR 1.446; 90% CI: 0.587-3.567; $p=0.671$). The mean insulin level in the rosacea and control group was 9.062 ± 6.06 μ U/mL and 14.9 ± 21.47 μ U/mL respectively, and the HOMA-IR index of 2.21 ± 1.59 and 4.25 ± 7.92 , respectively. The mean CRP was higher in the rosacea group than in the control group (2.37 ± 4.93 mg/L vs.

CRP a fost mai mare în lotul cu rozacee decât în grupul de control ($2,37 \pm 4,93$ mg/L vs. $1,02 \pm 1,3$ mg/L, $p=0.603$), valori ≥ 1 mg/L având 34,78% dintre pacienții cu rozacee și 23,07% dintre martori (OR 1,778; 90%CI: 0,680-4,646; $p=0.028$) (tabelele II și III). FRS mediu în grupul cu rozacee a fost de $3,307 \pm 4,394$ iar în grupul martor $3,039 \pm 3,557$ ($p=0.001$). O corelație semnificativă statistic între forma clinică a rozaceei și factorii de risc cardiovascular s-a observat doar pentru indicele HOMA ($r=-0.364$, $p=0.017$) (tabelul IV).

Discuții

În ultimii ani mai multe afecțiuni inflamatorii cutanate, cel mai studiat fiind psoriazisul, nu mai sunt privite doar ca o simplă afecțiune cutanată ci mai degrabă ca afecțiuni inflamatorii sistemice care asociază un exces de disfuncții metabolice și factori de risc cardiovasculari. Se pare că de cele mai multe ori inflamația sistemică este cea care stă la baza relației dintre bolile inflamatorii cutanate și bolile interne.

Rozaceea este o afecțiune inflamatorie cutanată cronică progresivă care afectează 5-15% din populația generală, în special indivizii cu fototipuri clare [8]. Manifestările clinice ale rozaceei variază ca intensitate și aspect (eritem, telangiectazii, papule și pustule), având localizare centrofacială (obraji, bărbie, nas, frunte) și evoluție cu perioade de exacerbare și perioade de

1.02 ± 1.3 mg/L, $p=0.603$), values ≥ 1 mg/L with 34.78% of patients with rosacea and 23.07% of controls (OR 1.778; 90% CI: 0.680-4.646; $p=0.028$) (tables II and III). The mean FRS in the rosacea group was 3.307 ± 4.394 and 3.039 ± 3.557 in the control group ($p=0.001$). A statistically significant correlation between the subtypes of rosacea and cardiovascular risk factors was only observed for the HOMA index ($r=-0.364$, $p=0.017$) (Table IV).

Discussions

In recent years, several inflammatory skin conditions, the most studied being psoriasis, are no longer seen as a simple skin condition but rather as a systemic inflammatory disease associated with an excess of metabolic dysfunction and cardiovascular risk factors. It seems that, in most cases, systemic inflammation is the basis for the relationship between cutaneous inflammatory diseases and internal diseases.

Rosacea is a chronic progressive inflammatory skin disorder affecting 5-15% of the general population, particularly individuals with fair skin [8]. Clinical manifestations of rosacea vary in intensity and appearance (erythema, telangiectasia, papules and pustules) with centrofacial localization (cheeks, chin, nose, forehead) and evolution with periods of exacerbation and remission.

Tabelul II – Comparația datelor de laborator între grupurile de studiu

Variabilă de laborator	Valoarea medie \pm DS		p*
Glicemia (mg/dL)	98,16 \pm 25,38	98,92 \pm 17,32	.531
Insulina (μ UI/mL)	9,062 \pm 6,06	14,9 \pm 21,47	.328
HOMA-IR index	2,21 \pm 1,59	4,25 \pm 7,92	.297
Colesterol Total (mg/dL)	213,65 \pm 52,47	198,63 \pm 38,59	.328
LDL-colesterol (mg/dL)	126,95 \pm 45,94	117,05 \pm 29,23	.486
HDL-colesterol (mg/dL)	53,48 \pm 17,48	57,40 \pm 16,71	.229
Trigliceride (mg/dL)	136,51 \pm 70,85	128,55 \pm 56,63	.148
CRP (mg/L)	2,37 \pm 4,93	1,02 \pm 1,3	.603

* Test ANOVA utilizând valori continue ale variabilelor; LDL = low-density lipoprotein; HDL = high-density lipoprotein; CRP = proteina C reactivă.

Table II – Comparison of laboratory data between study groups

Laboratory variable	Mean value \pm SD		p*
Fasting blood glucose (mg/dL)	98.16 \pm 25.38	98.92 \pm 17.32	.531
Insulin (μ UI/mL)	9.062 \pm 6.06	14.9 \pm 21.47	.328
HOMA-IR index	2.21 \pm 1.59	4.25 \pm 7.92	.297
Total cholesterol (mg/dL)	213.65 \pm 52.47	198.63 \pm 38.59	.328
LDL (mg/dL)	126.95 \pm 45.94	117.05 \pm 29.23	.486
HDL (mg/dL)	53.48 \pm 17.48	57.40 \pm 16.71	.229
Triglycerides (mg/dL)	136.51 \pm 70.85	128.55 \pm 56.63	.148
CRP (mg/L)	2.37 \pm 4.93	1.02 \pm 1.3	.603

* ANOVA test using continuous values of variables; LDL = low-density lipoprotein; HDL = high-density lipoprotein; CRP = C-reactive protein.

Tabelul III – Compararea factorilor de risc cardiovascular în cele două grupuri

	Rozacee (n=46)%	Martor (n=39)%	OR*	95%CI	p**
Vârsta (>45 ani la bărbați, > 55 ani la femei)	18 (39,13%)	12 (30,77%)	1,446	0,587-3,567	.671
Circumferința abdominală (>80 cm la femei, >94 cm la bărbați)	27 (58,70%)	18 (46,15%)	1,185	0,765-4,307	.490
IMC (>25 kg/m ²)	32 (69,56%)	19 (48,72%)	2,175	0,902-5,244	.595
Fumat	5 (10,87%)	10 (25,64%)	0,354	0,109-1,144	.765
Consum alcool	5 (10,87%)	2 (5,13%)	2,256	0,413-12,337	.589
HTA	21 (45,65%)	8 (20,51%)	3,255	1,234-8,586	.004
Glicemia (>100 mg/dL)	17 (36,96%)	12 (30,77%)	1,319	0,533-3,264	.461
HOMA index (>2)	21 (45,65%)	26 (66,67%)	0,420	0,174-1,016	.658
Colesterol total (>200 mg/dL)	23 (50%)	17 (43,59%)	1,294	0,549-3,049	.313
LDL-colesterol (>130 mg/dL)	17 (36,96%)	17 (43,59%)	0,759	0,317-1,813	.987
HDL-colesterol <40 mg/dL la bărbați și <50 mg/dL la femei)	18 (39,13%)	13 (33,33%)	1,286	0,527-3,134	.037
Trigliceride (>150 mg/dL)	13 (28,26%)	12 (30,77%)	0,886	0,348-2,258	.298
Sindrom metabolic	14 (30,43%)	10 (25,64%)	1,269	0,488-3,295	.047
CRP (≥ 1 mg/L)	16 (34,78%)	9 (23,07%)	1,778	0,680-4,646	.028

Numerele bold reprezintă semnificație statistică ($p < 0.05$); * Regresie logistică bivariată; ** t-independent test; IMC = indice de masă corporală; LDL = low-density lipoprotein; HDL = high-density lipoprotein; CRP = proteina C reactivă.

Table III – Comparison of the rosacea and control groups according to CVD risk factors

	Rozacea (n=46)%	Controls (n=39)%	OR*	95%CI	p**
Age (>45 years in men, > 55 years in women)	18 (39.13%)	12 (30.77%)	1.446	0.587-3.567	.671
Waist circumference (>80 cm in women, >94 cm in men)	27 (58.70%)	18 (46.15%)	1.185	0.765-4.307	.490
BMI (>25 kg/m ²)	32 (69.56%)	19 (48.72%)	2.175	0.902-5.244	.595
Smoking	5 (10.87%)	10 (25.64%)	0.354	0.109-1.144	.765
Alcohol consumption	5 (10.87%)	2 (5.13%)	2.256	0.413-12.337	.589
Hypertension	21 (45.65%)	8 (20.51%)	3.255	1.234-8.586	.004
Fasting blood glucose (>100 mg/dL)	17 (36.96%)	12 (30.77%)	1.319	0.533-3.264	.461
HOMA index (>2)	21 (45.65%)	26 (66.67%)	0.420	0.174-1.016	.658
Total cholesterol (>200 mg/dL)	23 (50%)	17 (43.59%)	1.294	0.549-3.049	.313
LDL (>130 mg/dL)	17 (36.96%)	17 (43.59%)	0.759	0.317-1.813	.987
HDL (<40 mg/dL in men and <50 mg/dL in women)	18 (39.13%)	13 (33.33%)	1.286	0.527-3.134	.037
Triglycerides (>150 mg/dL)	13 (28.26%)	12 (30.77%)	0.886	0.348-2.258	.298
Metabolic syndrome	14 (30.43%)	10 (25.64%)	1.269	0.488-3.295	.047
CRP (≥ 1 mg/L)	16 (34.78%)	9 (23.07%)	1.778	0.680-4.646	.028

Bold denotes significant difference ($p < 0.05$); * Bivariate logistic regression; ** t-independent test; BMI = body mass index; LDL = low-density lipoprotein; HDL = high-density lipoprotein; CRP = C-reactive protein.

Tabelul IV – Compararea factorilor de risc cardiovascular între formele clinice de rozacee

	Eritemato-telangiectazică (n=26)%	Papulo-pustuloasă (n=20)%	OR*	95%CI	p**
Vârsta (>45 ani la bărbați, > 55 ani la femei)	12 (46,15%)	7 (35%)	0,628	0,189-2,085	.447
Circumferința abdominală (>80 cm la femei, >94 cm la bărbați)	18 (69,23%)	10 (50%)	0.444	0,133-1,489	.189
IMC (>25 kg/m ²)	18 (69,23%)	13 (65%)	0,825	0,239-2,853	.762
Fumat	3 (11,53%)	2 (10%)	0,852	0,128-5,653	.868
Consum alcool	2 (7,69%)	3 (15%)	2,118	0,319-14,07	.437
HTA	12 (46,15%)	9 (45%)	0,955	0,296-3,078	.939
Glicemia (>100 mg/dL)	11 (42,31%)	6 (30%)	0,584	0,170-2,005	.398
HOMA index (>2)	16 (61,54%)	5 (25%)	0,208	0,058-0,752	.017
Colesterol total (>200 mg/dL)	13 (50%)	10 (50%)	1,000	0,312-3,209	.999
LDL-colesterol (>130 mg/dL)	12 (46,15%)	5 (25%)	0,398	0,109-1,388	.146
HDL-colesterol <40 mg/dL la bărbați și <50 mg/dL la femei)	7 (26,92%)	11 (55%)	3,317	0,964-11,41	.057
Trigliceride (>150 mg/dL)	9 (34,62%)	4 (20%)	0,472	0,121-1,842	.280
Sindrom metabolic	10 (38,46%)	4 (20%)	0,400	0,104-1,544	.184
CRP (≥ 1 mg/L)	10 (38,46%)	6 (30%)	0,686	0,198-2,371	.551

Numererele bold reprezintă semnificație statistică ($p < 0.05$); * Regresie logistică bivariată; ** *t*-independent test; IMC = indice de masă corporală; LDL = low-density lipoprotein; HDL = high-density lipoprotein; CRP = proteina C reactivă.

Table IV – Comparison of cardiovascular risk factors between subtypes of rosacea

	Erythemato-telangiectatic (n=26)%	Papulo-pustular (n=20)%	OR*	95%CI	p**
Age (>45 years in men, > 55 years in women)	12 (46,15%)	7 (35%)	0.628	0.189-2.085	.447
Waist circumference (>80 cm in women, >94 cm in men)	18 (69.23%)	10 (50%)	0.444	0.133-1.489	.189
BMI (>25 kg/m ²)	18 (69.23%)	13 (65%)	0.825	0.239-2.853	.762
Smoking	3 (11.53%)	2 (10%)	0.852	0.128-5.653	.868
Alcohol consumption	2 (7.69%)	3 (15%)	2.118	0.319-14.07	.437
Hypertension	12 (46.15%)	9 (45%)	0.955	0.296-3.078	.939
Fasting blood glucose (>100 mg/dL)	11 (42.31%)	6 (30%)	0.584	0.170-2.005	.398
HOMA index (>2)	16 (61.54%)	5 (25%)	0.208	0.058-0.752	.017
Total cholesterol (>200 mg/dL)	13 (50%)	10 (50%)	1.000	0.312-3.209	.999
LDL (>130 mg/dL)	12 (46.15%)	5 (25%)	0.398	0.109-1.388	.146
HDL (<40 mg/dL in men and <50 mg/dL in women)	7 (26.92%)	11 (55%)	3.317	0.964-11.41	.057
Triglycerides (>150 mg/dL)	9 (34.62%)	4 (20%)	0.472	0.121-1.842	.280
Metabolic syndrome	10 (38.46%)	4 (20%)	0.400	0.104-1.544	.184
CRP (≥ 1 mg/L)	10 (38.46%)	6 (30%)	0.686	0.198-2.371	.551

Bold denotes significant difference ($p < 0.05$); * Bivariate logistic regression; ** *t*-independent test; BMI = body mass index; LDL = low-density lipoprotein; HDL = high-density lipoprotein; CRP = C-reactive protein.

remisiune. Fiziopatologia rozaceei rămâne neclară. Au fost identificați mai mulți factori implicați în patogeniza ei, unii pe baza unor dovezi științifice, alții doar prin observații clinice: predispoziția genetică, reactivitate vasculară anormală, infecția cu *Helicobacter pylori*, infecția cu *Demodex folliculorum*, seboreea, expunerea la radiațiile ultraviolete, hipertensiunea arterială, factori psihologici, dar în prezent este acceptat faptul că rozaceea este mai degrabă o afecțiune inflamatorie decât un proces infecțios [9].

Mecanismele patogenice ale rozaceei sunt legate de anomalii ale imunității înnăscute, modificărilor vasculare, eliberării de specii reactive de oxigen de către neutrofile, de mediatori inflamatori, radiații ultraviolete și microorganisme. Reactivitatea vasculară anormală pare a fi fenomenul principal în patogeniza rozaceei iar vasodilatația este asociată cu niveluri crescute de mediatori inflamatorii, incluzând histamina, prostaglandinele și speciile reactive de oxigen [10, 11]. Degenerarea matricei dermale extracelulare cauzată de proteazele degradative eliberate de neutrofile poate deteriora în plus țesutul conjunctiv din jurul vaselor din piele [3]. Date recente indică faptul că disfuncția sistemului imunitar înnăscut poate juca un rol central în dezvoltarea anomaliilor vasculare și a inflamației pielii la pacienții cu rozacee [12]. S-a constatat că rozaceea este asociată cu un răspuns exacerb al sistemului imunitar înnăscut la stimuli de mediu prin eliberarea de niveluri anormale de defensine, o categorie de peptide antimicrobiene (AMPs), precum cathelicidina [13]. Au fost evidențiate în pielea feței pacienților cu rozacee niveluri de 10 ori mai mari ale cathelicidinei și aproape de 1000 de ori mai mari ale serinproteazei (kallikreina-5), o protează care activează cathelicidina epidermică în forma sa proinflamatorie [14]. Cathelicidina are rol de semnalare moleculară fiind implicată în angiogenază, în migrarea leucocitară și în procesul de cicatrizare. Cathelicidina induce eliberarea de IL-8 care recrutează și activează leucocitele polimorfonucleare, celulele predominante în pustulele din rozaceea papulo-pustuloasă [5]. Prin proprietățile sale proinflamatorii și angiogenice, disfuncția cathelicidinei LL-37 poate fi considerată ca fiind factorul esențial în patogeniza rozaceei [6]. Un alt factor care pare a

The rosacea pathophysiology remains unclear. Several factors involved in the pathogenesis of rosacea have been identified, some based on scientific evidence, others only by clinical observations: genetic predisposition, abnormal vascular reactivity, *Demodex folliculorum* infestation, *Helicobacter pylori* infection, seborrhea, ultraviolet radiation exposure, hypertension, psychological factors, but it is now accepted that rosacea is rather an inflammatory condition than an infectious process [9].

Pathogenic mechanisms of rosacea are related to abnormalities of innate immunity, vascular changes, release of reactive oxygen species by neutrophils, inflammatory mediators, ultraviolet radiation, and microorganisms. Abnormal vascular reactivity appears to be the main phenomenon in the pathogenesis of rosacea and vasodilation is associated with elevated levels of inflammatory mediators, including histamine, prostaglandins and reactive oxygen species [10, 11]. Degeneration of the extracellular dermal matrix caused by degradative proteases released by neutrophils may further damage connective tissue around skin vessels [3]. Recent data indicate that innate immune system dysfunction may play a central role in the development of vascular anomalies and skin inflammation in patients with rosacea [12]. It has been found that rosacea is associated with an exacerbated response of the innate immune system to environmental stimuli by the release of abnormal levels of defensins, a category of antimicrobial peptides (AMPs), such as cathelicidin [13]. In the skin on the face of rosacea patients, 10-fold higher levels of cathelicidin and nearly 1000-fold greater serine protease (kallikrein-5) have been found, a protease that activates epidermal cathelicidin in its proinflammatory form [14]. Cathelicidin has the role of molecular signaling being involved in angiogenesis, leukocyte migration and scarring. Cathelicidin induces IL-8 release that recruits and activates polymorphonuclear leukocytes, predominant cells in papulo-pustular rosacea [5]. By its proinflammatory and angiogenic properties, LL-37 cathelicidin dysfunction can be considered as the essential factor in the pathogenesis of rosacea [6]. Another factor that appears to interfere with the pathogenesis of rosacea is the

intervenii în patogeneza rozaceei este hiperexpresia receptorilor Toll-like-2 (TLR-2), activarea acestora inducând producerea de cathelicidină în keratinocite. Un posibil ligand pentru TLR-2 în pielea cu rozacee este chitina acarienilor *Demodex* [15]. Reacția inflamatorie neurogenă este de asemenea discutată în patogeneza rozaceei. Pacienții cu rozacee sunt hipersensibili la stimuli fiziologici care provoacă flush-uri recurente ale feței. În dermul normal vasele de sânge, mastocitele și nervii senzitivi interacționează strâns, dar în pielea pacienților cu rozacee a fost raportat un număr semnificativ mai mare de mastocite [8], de aici, posibilitatea ca mastocitele să joace un rol în reglarea mecanismelor de comunicare neuroimunologică și neurovasculară în stadiile inițiale ale rozaceei.

Hua și colab. [16] într-un studiu realizat în Taiwan pe 33.553 pacienți cu rozacee comparativ cu un lot martor de 67.106 indivizi fără rozacee cu aceleași caracteristici de vârstă și sex, au observat că pacienții cu rozacee au un risc cu 41% mai mare pentru dislipidemie, cu 35% mai mare pentru boală coronariană, și cu 17% mai mare pentru HTA decât pacienții fără rozacee. Riscul de BCV a fost mai mare la bărbații cu rozacee comparativ cu femeile, și de asemenea bărbații cu rozacee au prezentat un risc mai mare pentru DZ și stroke. Pacienții cu un istoric mai vechi de rozacee au un risc mai ridicat de BCV. Un alt studiu pe un număr mai mic de pacienți condus în Turcia a demonstrat de asemenea o frecvență mai ridicată a dislipidemiei și BCV la pacienții cu rozacee [5].

Conexiunile fiziopatologice între rozacee și BCV sunt complexe și rămân neclare, implicând posibil mecanisme care stau la baza stării inflamatorii cronice, inclusiv citokine proinflamatorii, modificări metabolice, imunologice și endocrine. Studiile au evidențiat prezența cathelicidinei și în placa de aterom [17] și chiar o asociere între expresia genei cathelicidinei umane și factorii de risc BCV [18]. Similar, serin-proteaza pare a avea un rol în procesul aterosclerotic, iar blocarea activității sale previne extensia plăcii aterosclerotice [19]. În prezent se cunoaște că inflamația sistemică conduce la modificări structurale ale lipoproteinelor care transportă colesterolul afectând în mod negativ capacitatea lor de a elimina colesterolul din organism. Atunci când

hyperexpression of Toll-like-2 receptors (TLR-2), their activation inducing the production of cathelicidin in keratinocytes. A possible ligand for TLR-2 in the skin with rosacea is the chitin of *Demodex* mites [15].

Inflammatory neurogenic reaction is also discussed in the pathogenesis of rosacea. Rosacea patients are hypersensitive to physiological stimuli that cause recurrent facial flushing. In the normal dermis, blood vessels, mast cells and sensory nerves interact closely, but a significantly higher number of mast cells have been reported in the skin of rosacea patients [8], hence, the possibility that mast cells play a role in regulating the mechanisms of neuroimmunological and neurovascular communication in the initial stages of rosacea.

Hua et al. [16], in a study conducted in Taiwan on 33,553 patients with rosacea compared to a control group of 67,106 without rosacea individuals with the same age and gender characteristics, observed that rosacea patients had a 41% higher risk for dyslipidemia, 35% higher for coronary heart disease, and 17% higher for HTA than for non-rosacea patients. The risk of cardiovascular disease was higher in men with rosacea compared to women, and also men with rosacea presented a higher risk for diabetes and stroke. Patients with an older history of rosacea have a higher risk of CVD. Another study in a smaller number of patients led in Turkey also demonstrated a higher frequency of dyslipidemia and CVD in rosacea patients [5]. The pathophysiological connections between rosacea and CVD are complex and remain unclear, possibly involving mechanisms underlying chronic inflammatory conditions, including proinflammatory cytokines, metabolic, immunological and endocrine changes. Studies have reported the presence of cathelicidin in the atheroma plaque [17] and even an association between the expression of the human cathelicidin gene and CVD risk factors [18]. Similarly, serine protease appears to play a role in the atherosclerotic process, and blocking its activity prevents the atherosclerotic plaque extension [19].

Currently the systemic inflammation is known to lead to structural changes of cholesterol carrying lipoproteins adversely affecting their

sunt eliberate în circulația sistemică celulele imune și citokinele alterează funcția celulelor endoteliale și hematopoiectice ducând la creșterea riscului de rezistență la insulină și ateroscleroză. Există multe dovezi care indică faptul că inflamația, atât cea focală, cât și cea sistemică, joacă un rol cheie în destabilizarea și ruperea plăcilor aterosclerotice conducând la evenimente cardiovasculare acute [20]. Având în vedere rolul important pe care îl joacă procesele inflamatorii în determinarea stabilității plăcii de aterom, cercetări recente s-au concentrat asupra determinării biomarkerilor inflamației (fibrinogenul, VSH, CRP, amiloidul seric A, IL-6, TNF α , complexul t-PA-PAI-1, E-selectina, P-selectina, etc) contribuind la îmbunătățirea stratificării riscurilor și identificarea grupurilor de pacienți care ar putea beneficia de strategii speciale de tratament. Dintre acești markeri, proteina C reactivă este considerată markerul prototip al procesului inflamator sistemic, fiind cea mai studiată atât ca factor cauzal, cât și în predicția bolii coronariene [21]. Spre deosebire de alți markeri ai inflamației, nivelurile CRP sunt stabile pe perioade lungi, nu au variații diurne, și pot fi măsurate fără costuri ridicate cu teste de sensibilitate ridicată [22]. În studiul nostru valoarea medie a CRP a fost mai mare în lotul cu rozacee comparativ cu lotul martor ($2,37\pm 4,93$ vs. $1,02\pm 1,3$ mg/L), 34,78% dintre pacienții cu rozacee având valori ale CRP ≥ 1 mg/L.

Cascada inflamatorie sistemică este considerată a favoriza și dezvoltarea sindromului metabolic [23]. SM reprezintă un grup de factori de risc cardiovasculari clasici incluzând obezitatea centrală, dislipidemia, intoleranța la glucoză și hipertensiunea arterială, și este identificat ca fiind un predictor puternic al BCV, stroke-ului și DZ de tip 2 [21]. Conform celor mai recente dovezi științifice, țesutul adipos visceral nu servește numai pentru a stoca energie, dar este, de asemenea, un jucător important în sistemul imunitar și reprezintă un organ endocrin activ care produce la rândul său citokine pro-inflamatorii [24].

În studiul nostru s-a observat o frecvență mai ridicată a HTA, a valorilor scăzute ale HDL colesterolului, a CRP și a sindromului metabolic la pacienții cu rozacee comparativ cu lotul

ability to remove cholesterol from the body. When released into the systemic circulation, immune cells and cytokines alter the function of endothelial and hematopoietic cells, increasing the risk of insulin resistance and atherosclerosis. Many evidences indicate that inflammation, both focal and systemic, plays a key role in the destabilization and breakage of atherosclerotic plaques leading to acute cardiovascular events [20]. Given the important role that inflammatory processes play in determining the stability of the atheromatous plaque, recent research has focused on the determination of biomarkers of inflammation (fibrinogen, ESR, CRP, serum amyloid A, IL-6, TNF α , t-PA-PAI-1 complex, E-selectin, P-selectin etc.) helping to improve risk stratification and identifying groups of patients who may benefit from special treatment strategies. Among these markers, CRP is considered the prototype marker of the systemic inflammatory process, being the most studied both as a causal factor and in the prediction of coronary artery disease [21]. In contrast to other markers of inflammation, CRP levels are stable over long periods, have no diurnal variation, and can be measured inexpensively with high sensitivity assays [22]. In our study, the mean CRP was higher in the rosacea group compared to the controls (2.37 ± 4.93 vs. 1.02 ± 1.3 mg/L), and 34.78% of the rosacea patients had CRP values ≥ 1 mg/L.

Systemic inflammatory cascade is considered to favor the development of metabolic syndrome (MS) [23]. MS is a group of classical cardiovascular risk factors including central obesity, dyslipidemia, glucose intolerance and hypertension, and is identified as a strong predictor of CVD, stroke and type 2 DM [21]. According to the latest scientific evidence, visceral adipose tissue not only serves to store energy but is also an important player in the immune system and is an active endocrine organ that also produces pro-inflammatory cytokines [24].

In our study there was a higher frequency of hypertension and MS, low levels of HDL cholesterol and higher values of CRP in patients with rosacea compared to the controls, results that were associated with a higher risk of CVD and death as shown by the FRS calculation ($p=0.001$).

martor, rezultate care s-au asociat cu un risc mai ridicat de BCV și deces conform FRS ($p=0.001$).

În concluzie, pacienții cu rozacee asociază mai frecvent factori de risc cardiovascular comparativ cu subiecții martor, impunând o evaluare sistematică a acestora datorită riscului crescut pentru bolile cardiovasculare și deces.

Limitările studiului

Datorită dimensiunii mici a lotului studiat, rezultatele noastre ar trebui considerate preliminare urmând să fie reproduse pe un eșantion mai mare de pacienți.

Acknowledgement

Studiul a fost realizat cu suportul financiar al Societății Române de Dermatologie în cadrul Competiției de Granturi 2017.

In conclusion, rosacea patients more often associate cardiovascular risk factors in comparison with controls, requiring a systematic assessment of these risk factors due to the increased risk for cardiovascular disease and death.

Study limitations

Due to the small size of the studied group, our results should be considered preliminary and should be reproduced on a larger sample of subjects.

Acknowledgement

The study was conducted with the financial support of the Romanian Society of Dermatology.

Bibliografie/Bibliography

1. Gravina A, Federico A, Ruocco E, et al. Helicobacter pylori infection but not small intestinal bacterial overgrowth may play a pathogenic role in rosacea. *United European Gastroenterol J*. 2015; 3: 17-24.
2. Kendall SN. Remission of rosacea induced by reduction of gut transit time. *Clin Exp Dermatol*. 2004; 29: 297-299.
3. Walton S, Sheth M, Wyatt EH. Rosacea and ulcerative colitis: a possible association. *J Clin Gastroenterol*. 1990; 12: 513-515.
4. Romiti R, Jansen T, Heldwein W, et al. Rosacea fulminans in a patient with Crohn's disease: a case report and review of the literature. *Acta Derm Venereol*. 2000; 80: 127-129.
5. Spoenclin J, Bichsel F, Voegel JJ, et al. The association between psychiatric diseases, psychotropic drugs and the risk of incident rosacea. *Br J Dermatol*. 2014; 170: 878-883.
6. Crawford GH, Pelle MT, James WD. Rosacea: I. Etiology, pathogenesis, and subtype classification. *J Am Acad Dermatol*. 2004; 51: 327-341.
7. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome: a new worldwide definition. *Lancet* 2005; 366: 1059e62.
8. Spoenclin J, Voegel JJ, Jick SS, et al. A study on the epidemiology of rosacea in the U.K. *Br J Dermatol*. 2012; 167: 598-605.
9. Del Rosso JQ, Gallo RL, Kircik L, et al. Why is rosacea considered to be an inflammatory disorder? The primary role, clinical relevance, and therapeutic correlations of abnormal innate immune response in rosacea-prone skin. *J Drugs Dermatol* 2012; 11: 694-700.
10. Elewski BE, Draelos Z, Dreno B, et al.: Rosacea – global diversity and optimized outcome: proposed international consensus from the Rosacea International Expert Group. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011; 25: 188-200.
11. Sredoja Tisma V, Basta-Juzbasic A, Jaganjac M et al. Oxidative stress and ferritin expression in the skin of patients with rosacea. *J Am Acad Dermatol* 2009; 60: 270-276.
12. Duman N, Ersoy Evans S, Atakan N. Rosacea and cardiovascular risk factors: a case control study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014; 28:1165-1169.
13. Coda AB, Hata T, Miller J et al. Cathelicidin, kallikrein 5 and serine protease activity is inhibited during treatment of rosacea with azelaic acids 15% gel. *J Am Acad Dermatol*. 2013; 69: 570-577.
14. Schaubert J, Gallo RL. Antimicrobial peptides and the skin immune defense system. *J Allergy Clin Immunol*. 2009; 124: 13-18.
15. Reinholz M, Tietze J, Kilian K et al.: Rosacea – S1 Guideline. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2013; 11: 768-780.
16. Hua TC, Chung PI, Chen YJ, Wu LC, Chen YD, Hwang CY, et al. Cardiovascular comorbidities in patients with rosacea: A nationwide case-control study from Taiwan. *J Am Acad Dermatol*. 2015 Aug; 73 (2): 249-54.

17. Ciornei CD, Tapper H, Bjartell A, et al. Human antimicrobial peptide LL-37 is present in atherosclerotic plaques and induces death of vascular smooth muscle cells: a laboratory study. *BMC Cardiovasc Disord.* 2006; 6: 49.
18. Benachour H, Zaiou M, Samara A et al. Association of human cathelicidin (hCAP-18/LL-37) gene expression with cardiovascular disease risk factors. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2009; 19: 720–728.
19. Bot I, van Berkel TJ, Biessen EA. Viral serine protease inhibitors as anti-atherosclerotic therapy. *Curr Opin Investig Drugs.* 2007; 8: 729-735.
20. Madjid M, Willerson JT. Inflammatory markers in coronary heart disease. *Br Med Bull* 2011;100:23–38.
21. Calabro P, Golia E, Yeh ET. Role of C-reactive protein in acute myocardial infarction and stroke: possible therapeutic approaches. *Curr Pharm Biotechnol* 2012; 13: 4–16.
22. Devaki RN, Basavana Gowdappa H, Suma MN, et al. A study of C-reactive protein and its relationship with CHD and lipid metabolism. *Int J Pharm Sci Rev Res* 2011; 6: 125–7.
23. Boehncke W H, Boehncke S, Tobin AM, Kirby B. The 'psoriatic march': a concept of how severe psoriasis may drive cardiovascular comorbidity. *Exp Dermatol.* 2011; 20: 303–307.
24. Ronti T, Lupattelli G, Mannarino E. The endocrine function of adipose tissue: an update. *Clin Endocrinol (Oxf).*, 2006 Apr; 64 (4): 355-65.

Conflict de interese
NEDECLARATE

Conflict of interest
NONE DECLARED

Adresa de corespondență: Marius Irimie
Str. Nicolae Bălcescu, nr. 56
Brașov
Email: marius.irimie@unitbv.ro

Correspondance address: Marius Irimie
Str. Nicolae Bălcescu, nr. 56
Brașov
Email: marius.irimie@unitbv.ro