

ROZACEEA ȘI FACTORII DE RISC CARDIOVASCULAR

MARIUS IRIMIE¹

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 boala 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±15,18 ani) și 39 subiecți martor fără rozacee (31 femei și 8 bărbați, vârsta medie 47,87±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 indicele 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 papulo-pustuloasă. Durata de evoluție a rozaceei a avut o medie de 10,85±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.

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

Autor corespondent:

Marius Irimie

Str. Nicolae Bălcescu, nr. 56

Brașov

Telefon: 0724404534

Email: marius.irimie@unitbv.ro

¹ Facultatea de Medicină, Universitatea Transilvania din Brașov

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 vârsta 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 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, antiinflamatorii 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 cardiovasculari, 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 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 trigliceride >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 \pm 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 t independent test. 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 $p < 0,05$.

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 $49,8 \pm 15,18$ ani) și 39 subiecți martor (31 femei și 8 bărbați, sex ratio F/M 3,88/1, vârsta medie $47,87 \pm 15,11$ ani). Caracteristicile de vârstă și sex ale pacienților cele 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 $10,85 \pm 9,08$ ani (tabelul I).

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 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 remisiune. Fiziopatologia rozaceei rămâne neclară. Au fost identificați mai mulți factori implicați în patogeneză 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 patogeneză 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 țesutului 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 serin-proteazei (kalikreina-5), o protează care activează cathelicidina epidermică în forma sa proinflamatorie [14]. Cathelicidina are rol de semnalare moleculară fiind implicată în angieneză, 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 patogeneză rozaceei [6]. Un alt factor care pare a interveni în patogeneză 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 patogeneză rozaceei. Pacienții cu rozacee sunt hipersensibili la stimuli fiziologici care provoacă flushinguri 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 sunt eliberate în circulația sistemică celulele imune și citokinele alterează funcția celulelor endoteliale și hematopoietice 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 proinflamatorii [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 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.

Conflict de interese

Niciun conflict de interese de declarat

Referințe

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 syndromeda 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.

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 (media±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

Tabelul II – Comparația datelor de laborator între grupurile de studiu

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

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

Table 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 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 |

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