

ROZASE HASTALARINDA KARDİYOVASKÜLER HASTALIK RİSK FAKTÖRLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Investigation of Cardiovascular Risk Factors in Rosacea Patients

Tuba Betül KARADENİZ¹, Muhammed KARADENİZ², Tijen ŞAHİN³,
Hatice Meral EKŞİOĞLU⁴

¹ Kırıkkale Yüksek İhtisas Hastanesi, Dermatoloji Kliniği, KIRIKKALE, TÜRKİYE

² Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Kliniği, KIRIKKALE, TÜRKİYE

^{3,4} Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Dermatoloji Kliniği, ANKARA, TÜRKİYE

ÖZ

ABSTRACT

Amaç: Rozase yüzü etkileyen kronik, tekrarlayıcı, enflamatuvar bir deri hastalığıdır. Kronik enflamasyonun, kanser ve kardiyovasküler hastalıklar başta olmak üzere birçok hastalığın gelişimindeki rolü bilinmektedir. Bu çalışmada rozase hastalarında kardiyovasküler hastalık risk faktörlerinin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmaya 97 rozase hastası ve 93 sağlıklı gönüllü dahil edildi. Rozase ve kontrol grubundaki hastaların demografik özellikleri, özgeçmiş ve eşlik eden kardiyovasküler hastalık risk faktörlerinin varlığı öğrenildi. Ayrıca laboratuvar sonuçları incelenerek açlık kan şekeri, trigliserid, total kolesterol, yüksek dansiteli lipoprotein, düşük dansiteli lipoprotein ve C-reaktif protein düzeyleri kaydedildi.

Bulgular: Hasta grubunda vücut kitle indeksi, açlık kan şekeri, total kolesterol, düşük dansiteli lipoprotein ve C-reaktif protein düzeyleri kontrol grubuna göre yüksek bulundu. Ayrıca hasta grubunda obezite, prediyabet, ailede erken yaşta kardiyovasküler hastalık öyküsü ve yüksek C-reaktif protein düzeyi bulunan kişi sayısı kontrol grubuna göre yüksek bulundu. Hasta ve kontrol grupları arasında 65 yaş üstü, hipertansiyon, diyabetes mellitus, dislipidemi ve sigara gibi kardiyovasküler hastalık risk faktörleri ve alkol kullanan kişi sayısı açısından fark saptanmadı.

Sonuç: Bu çalışmada rozase hastalarında ailede erken yaşta kardiyovasküler hastalık öyküsü, obezite, prediyabet ve yüksek C-reaktif protein düzeyi gibi önemli kardiyovasküler hastalık risk faktörleri kontrol grubuna göre yüksek bulundu. Kronik enflamasyonun ve doğal bağışıklık yanıtındaki bozuklukların, rozase hastalarında kardiyovasküler hastalık riskini artırdığı düşünüldü.

Objective: Rosacea is a chronic, recurrent, inflammatory skin disease affecting the face. The role of chronic inflammation is known in the development of many diseases, especially cancer and cardiovascular diseases. This study aimed to investigate the risk of cardiovascular disease in rosacea patients.

Material and Methods: This study included 97 rosacea patients and 93 healthy volunteers. Patients in the rosacea and control groups were examined for demographics, medical history and the presence of associated cardiovascular disease risk factors. Laboratory investigations including fasting blood glucose, triglyceride, total cholesterol, low-density lipoprotein cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol and C-reactive protein levels were recorded in the rosacea and control groups.

Results: Body mass index, total cholesterol, low-density lipoprotein cholesterol, fasting blood glucose and C-reactive protein levels were higher in the patient group. Obesity, prediabetes, family history of premature cardiovascular disease and high C-reactive protein levels in the patient group was significantly higher than the control group. There was no significant difference between patient and control groups in terms of age over 65 years old, hypertension, diabetes mellitus, dyslipidemia, smoking and alcohol consumption.

Conclusion: In this study, significant cardiovascular disease risk factors such as a family history of premature cardiovascular disease, obesity, prediabetes and high C-reactive protein levels were found to be higher in rosacea patients. Although the underlying mechanism is not clear, it is thought that chronic inflammation and dysregulation of innate immune system increase risk of cardiovascular disease in rosacea patients.

Anahtar Kelimeler: Rozase, kardiyovasküler hastalıklar, enflamasyon, immün sistem

Keywords: Rosacea, cardiovascular disease, inflammation, immune system



Yazışma Adresi / Correspondence:

Kırıkkale Yüksek İhtisas Hastanesi Dermatoloji Kliniği, KIRIKKALE, TÜRKİYE

Tel / Phone: +905053662426

Geliş Tarihi / Received: 24.04.2019

ORCID NO: ¹0000-0002-3977-1801, ²0000-0003-2432-0378

Dr. Tuba Betül KARADENİZ

E-posta / E-mail: tbzsmk@gmail.com

Kabul Tarihi / Accepted: 10.08.2019

³0000-0003-2444-3853, ⁴0000-0003-0172-4548

GİRİŞ

Rozase yüzü etkileyen kronik, tekrarlayıcı, enflamatuvar bir deri hastalığıdır. Hastalığın birincil özellikleri yüzün orta kısmında gözlenen geçici veya kalıcı eritem, papülopüstüller ve telenjektazilerdir. İkincil özellikleri ise yüz derisinde yanma-batma hissi, ödem, kuruluk, plak oluşumları, göz bulguları, fimatöz değişiklikler ve periferik yüz tutulumudur. Tanı birincil özelliklerden bir veya daha fazlasının varlığı ile konulur. İkincil özellikler ise tanıyı destekler niteliktedir (1). İstatiksel veriler yeterli olmamakla birlikte dünya nüfusunun %2-22'sini etkilediği düşünülen hastalık, 30-60 yaşlar arasında ve daha çok kadınlarda görülmektedir (2). Yakın zamanda yapılan çalışmalar rozase hastalarında enflamatuvar barsak hastalığı, metabolik sendrom, kardiyovasküler, nörolojik ve nörodejeneratif hastalık riskinin artmış olduğunu göstermektedir (3-6). Etyopatogenezi tam olarak bilinmemekle birlikte bu hastalıklar ile birlikteliğin kronik enflamasyon ve patogenezdaki ortak yollarla ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Kronik enflamasyonun, kanser ve kardiyovasküler hastalıklar (KVH) başta olmak üzere birçok hastalığın gelişiminde rolü olduğu bilinmektedir (7,8). Kronik enflamatuvar bir deri hastalığı olan psoriasis de KVH riskinin arttığı gösterilmiştir. Günümüzde şiddetli psoriasis, KVH gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir (9).

Kardiyovasküler hastalıklar dünya genelindeki ölüm nedenlerinin başında yer alır ve en sık sebebi aterosklerozdur. Geçmişte aterosklerozun endotelde lipidlerin pasif birikimi sonucu oluştuğu düşünülmekteydi. Günümüzde ise vasküler endotelin aktivasyonu, lökositlerin göçü ve lipid oksidasyonu ile başlayan, plak destabilizasyonu ve tromboz ile sonuçlanan dinamik enflamatuvar bir süreç olduğu anlaşılmıştır (10). Aynı zamanda ateroskleroz kronik enflamatuvar seyirli romatoid artrit ve psoriasis gibi hastalıklara da sıklıkla eşlik etmektedir. Bu nedenle

kronik enflamatuvar hastalıklarda KVH risk artışı klinisyenler tarafından göz önünde bulundurulmalıdır. Bu çalışmada kronik enflamatuvar bir deri hastalığı olan rozase ile KVH arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlanmıştır.

MATERYAL VE METOD

Bu çalışma Eylül 2016-Temmuz 2017 tarihleri arasında Ankara Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Polikliniğine başvurmuş hastaların kayıtları incelenerek retrospektif olarak yapıldı. Hastanemiz Eğitim Planlama ve Koordinasyon Kurulu'ndan onay alınarak 97 rozase hastası ile 93 kontrol hastası çalışmaya dahil edildi. Hastalar aranarak çalışma hakkında bilgilendirildi ve hastaneye çağrılarak çalışma için yazılı onamları alındı (EPK Kurulu onayı, Tarih: 18.01.2017; Karar No: 0671).

Rozase ve kontrol grubundaki hastaların anamnezlerinden demografik özellikleri, öz geçmiş ve soy geçmiş bilgileri öğrenildi. Rozase hastaları için hastalığın başlama yaşı, süresi ve lokalizasyonu, hastalığı tetikleyici faktörler, rozase klinik alt tipi ve şiddeti bilgileri kaydedildi. Rozase şiddeti Amerikan Ulusal Rozase Derneği tarafından tanımlanmış şiddet skalasına göre belirlendi. Tüm hastaların laboratuvar tetkikleri olarak açlık kan şekeri, trigliserid, total kolesterol, low-density lipoprotein (LDL) kolesterol, high-density lipoprotein (HDL) kolesterol ve C-reaktif protein (CRP) düzeyleri incelendi. Enflamasyon belirteçlerini etkileyebilmesi nedeniyle kronik enflamatuvar veya sistemik bir hastalığı olan, topikal veya sistemik antienflamatuvar bir tedavi kullanan ve gebe olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Hasta ve kontrol grubunda KVH risk faktörlerinin varlığı araştırıldı. Kardiyovasküler hastalık gelişimi için kabul edilen risk faktörleri; 65 yaş üzerinde olmak, diyabetes mellitus ve hipertansiyon varlığı, sigara ve alkol kullanımı, ailede erken yaşta KVH öyküsü, obezite (Vücut kitle indeksi >30 kg/m²), prediyabet

(Açlık kan şekeri >100 mg/dL) yüksek trigliserid (>150 mg/dL), yüksek total kolesterol (>200 mg/dL), yüksek LDL kolesterol (>130 mg/dL), düşük HDL kolesterol (Erkeklerde <40 mg/dL ve kadınlarda <50 mg/dL) ve yüksek CRP (>0.8 mg/L) düzeyleridir.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz SPSS (Statistical Package for Social Science) 18.0 programı ile yapıldı ve ve p <0.05 değeri anlamlı kabul edildi. Normal dağılıma sahip sayısal değişkenlerin tanımlayıcı istatistiklerinin gösteriminde ortalama ± standart sapma, kategorik değişkenlerin gösteriminde ise sayı (n) ve yüzde (%) kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen değişkenlerin tanımlayıcı istatistiklerinin gösteriminde ortanca kullanıldı. Kategorik değişkenler karşılaştırılırken Ki-kare, parametrik değişkenler karşılaştırılırken Student t-testi ve parametrik olmayan değişkenler karşılaştırılırken Mann-Whitney U testi kullanıldı.

BULGULAR

Çalışmaya 97 rozase hastası ve 93 sağlıklı gönüllü olmak üzere toplam 190 hasta dahil edildi. Rozase hastalarının 78'i kadın (%80.4), kontrol grubunun 71'i kadın (%73.1) idi. Hasta grubunun yaş ortalaması 49.81±14.09, kontrol grubunun yaş ortalaması 47.39±13.41 idi. Rozase hasta grubunda, hastalık şiddetine göre sınıflama yapıldığında hastaların 35'i hafif (%36.08), 45'i orta (%46.39) ve 17'si şiddetli (%17.52) grupta idi. Hastalık şiddetine göre gruplar arasında kardiyovasküler hastalık risk faktörleri açısından fark saptanmadı (Sırasıyla p=0.27; 0.13; 0.19; 0.40; 0.73).

Hasta grubunda VKİ, AKŞ, total kolesterol düzeyi, LDL kolesterol düzeyi ve CRP düzeyi kontrol grubuna göre yüksek saptanırken (Sırasıyla p <0.001; 0.040; 0.031; 0.040; <0.001), Trigliserid ve HDL kolesterol düzeyi bakımından fark saptanmadı (Sırasıyla p = 0.627; 0.279) (Tablo 1).

Tablo 1: Rozase ve kontrol grubunun demografik ve laboratuvar bulgularının karşılaştırılması

	Rozase (n=97)	Kontrol (n=93)	p
Yaş (yıl)	49.81±14.09	47.39±13.41	0.262
Cinsiyet (K/E)	78/19	71/22	0.429
Vücut Kitle İndeksi (kg/m ²)	29.71±4.29	27.09±5.01	<0.001
AKŞ (mg/dL)	97 (55-350)	91 (63-367)	0.004
Trigliserid (mg/dL)	128 (46-549)	136 (44-972)	0.627
Total kolesterol (mg/dL)	202.99±40.84	188.61±39.41	0.031
LDL kolesterol (mg/dL)	123.64±38.61	109.98±31.68	0.040
HDL kolesterol (mg/dL)	50.46±10.92	50.46±16.41	0.279
CRP (mg/L)	1.9 (0-20)	0.8 (0.09-16)	0.001

AKŞ: Açlık kan şekeri, LDL: Low density lipoprotein, HDL: High density lipoprotein, CRP: C-reaktif protein

Altmış beş yaş üstü hasta sayısı, hipertansiyon, diyabetes mellitus, sigara, alkol, yüksek trigliserid düzeyi, yüksek total kolesterol düzeyi, yüksek LDL kolesterol düzeyi ve düşük HDL kolesterol düzeyi

olması açısından hasta ve kontrol grubu arasında fark bulunmadı (Sırasıyla p=0.485; 0.119; 0.254; 0.115; 0.782; 0.532; 0.079; 0.327; 0.137) (Tablo 2).

Ailede erken yaşta KVH öyküsü olan kişi sayısı, VKİ >30 kg/m² olan kişi sayısı, AKŞ >100 mg/dL olan kişi sayısı ve CRP >0.8 mg/L olan kişi sayısı hasta

grubunda kontrol grubuna göre yüksek bulundu (Sırasıyla p <0.001; 0.014; 0.011; 0.002) (Tablo 2).

Tablo 2: Hasta ve kontrol gruplarında kardiyovasküler hastalık risk faktörlerinin kişi sayısına göre dağılımı

	Rozase (n=97) %	Kontrol (n=93) %	p
65 yaş üstü	16 (16.5)	12 (12.9)	0.485
Hipertansiyon	27 (27.8)	17 (18.3)	0.119
Diyabetes mellitus	22 (22.7)	15 (16.1)	0.254
Sigara kullanımı	20 (20.6)	27 (29.0)	0.115
Alkol kullanımı	5 (5.2)	4 (4.3)	0.782
Ailede erken yaşta KVH öyküsü	42 (43.3)	17 (18.3)	<0.001
Yüksek VKİ (>30 kg/m ²)	45 (46.4)	27 (29.0)	0.014
Yüksek AKŞ (>100 mg/dL)	40 (41.2)	20 (23.5)	0.011
Yüksek trigliserid düzeyi (>150 mg/dL)	36 (37.1)	35 (41.7)	0.532
Yüksek total kolesterol düzeyi (>200 mg/dL)	46 (47.4)	29 (34.5)	0.079
Yüksek LDL kolesterol düzeyi (>130 mg/dL)	34 (35.4)	24 (28.6)	0.327
Düşük HDL kolesterol düzeyi (erkek<40 mg/dL, kadın <50 mg/dL)	33 (34.4)	38 (45.2)	0.137
Yüksek CRP düzeyi (>0.8 mg/dL)	70 (72.2)	41 (49.4)	0.002

KVH: Kardiyovasküler hastalık, VKİ: Vücut kitle indeksi, AKŞ: Açlık kan şekeri, LDL: Low density lipoprotein, HDL: High density lipoprotein, CRP: C-reaktif protein

TARTIŞMA

Bu çalışmada rozase hastalarında ailede erken yaşta KVH öyküsü, obezite, prediyabet ve yüksek CRP düzeyleri gibi önemli KVH risk faktörleri kontrol grubuna göre yüksek saptandı. İleri yaş, hipertansiyon (HT), diyabetes mellitus (DM), sigara kullanımı, alkol kullanımı gibi risk faktörleri açısından iki grup arasında fark saptanmadı. Ayrıca VKİ, AKŞ, total kolesterol, LDL kolesterol ve CRP düzeyleri de rozase hasta grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek saptandı. Doğal bağışıklık sistemindeki bozuklukların, patogenezdaki ortak mekanizmaların ve kronik enflamasyonun rozase hastalarında KVH riskini artırdığı düşünüldü.

Rozase yüzü etkileyen eritem, telenjektazi ve papülopüstüller ile karakterize kronik enflamatuvar bir

deri hastalığıdır. Patogenezi tam olarak aydınlatılmamış olmakla birlikte çalışmalar genetik faktörler, ilişkili hastalıklar, tetikleyici faktörler, doğal ve kazanılmış bağışıklıktaki bozukluklar ile nörovasküler değişiklikler üzerinde yoğunlaşmıştır. Bunun yanısıra yakın zamanda rozasenin enflamatuvar barsak hastalıkları, nörolojik hastalıklar ve metabolik sendrom ile birlikteliği de bildirilmiştir (3,4,6). Ciddi morbidite ve mortaliteye sahip bu hastalıklar ile rozase arasındaki ilişki ortak genetik faktörler, patogenezdaki ortak yollar ve kronik enflamasyon sonucu oluşan değişiklikler ile açıklanmaya çalışılmıştır.

Kardiyovasküler hastalıklar dünya genelindeki ölüm nedenlerinin başında gelir. Yakın zamanda rozase ile KVH birlikteliğini araştıran çalışmalar yayınlanmıştır (5,11). Duman ve arkadaşları rozase hastalarında KVH

risk faktörlerini araştırdıkları çalışmalarında, yüksek kolesterol düzeyi, yüksek LDL düzeyi, ailede erken yaşta KVH öyküsü, sigara öyküsü ve alkol kullanımını kontrol grubuna göre yüksek bulmuşlardır (5). Hua ve arkadaşları da yaptıkları çalışmada rozase hastalarında hipertansiyon, hiperlipidemi, koroner arter hastalığı ve periferik arter hastalığı prevalansını kontrol grubuna göre daha yüksek bulmuşlardır (12). Bu çalışmada da bu sonuçlarla benzer şekilde ailede erken yaşta KVH öyküsü, obezite, prediyabet ve yüksek CRP'si olan kişi sayısı gibi önemli KVH risk faktörleri kontrol grubuna göre yüksek saptandı. Ayrıca VKİ, AKŞ, total kolesterol, LDL kolesterol ve CRP düzeyleri de rozase hasta grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek saptandı.

Geçmişte aterosklerozun damar duvarında lipidlerin pasif birikimi sonucunda oluştuğu düşünülmekteydi. KVH için epidemiyolojik çalışmalarla belirlenmiş hipertansiyon, hiperlipidemi, diyabetes mellitus, sigara ve alkol kullanımı gibi risk faktörlerinin ortadan kaldırılması ise KVH'nın tedavisinde asıl amaç olarak görülmekteydi. Klinik ve deneysel araştırmalar sonucunda doğal ve kazanılmış bağışıklık yanıtının aterogenezdeki rolünün anlaşılması ve bir enflamasyon belirteci olan CRP'nin KVH takibindeki prognostik öneminin gösterilmesi KVH'ya bakış açısını tamamen değiştirmiştir. Günümüzde aterosklerozun tüm aşamalarında enflamasyonun temel bir rol üstlendiği kabul edilmiştir. Bu bilgiler klasik risk faktörleri ile KVH arasındaki ilişkinin daha iyi anlaşılmasını sağlamış ve klinisyenleri yeni tedavi arayışlarına yöneltmiştir. Kronik sistemik enflamasyon, lipoproteinlerde yapısal değişikliklere neden olarak kolesterolün ortadan kaldırılmasını engellemekte ve hızlanmış aterogeneze neden olmaktadır (8). Belli ve arkadaşları yaptıkları çalışmada rozase ve kontrol gruplarında serum CRP düzeylerini incelemişlerdir. Rozase hasta grubunda CRP düzeyini kontrol grubuna göre yüksek bulmuşlardır (13). Duman ve arkadaşları da yaptıkları çalışmada rozase hasta grubunda CRP

düzei yüksek kişi sayısını kontrol grubuna göre yüksek bulmuşlardır (5). Bu çalışmada Duman ve Belli'nin çalışması ile benzer şekilde rozase hasta grubunda CRP düzeyi yüksek kişi sayısı kontrol grubuna göre daha yüksek saptandı. Enflamasyonun biyolojik göstergelerinden biri olan CRP düzeyi, KVH riskini göstermede klinik açıdan en yararlı belirteçtir. CRP yüksekliği kararsız plakların varlığını göstererek miyokard hasarından bağımsız şekilde aterosklerotik komplikasyonların öngörülmesini sağlar (14). Buhl ve arkadaşları 2015 yılında yapmış oldukları çalışmada rozase hastalarının ve sağlıklı kontrollerin yüz biyopsilerini "polimeraze chain reaction" (PCR) ve immüno kimyasal yöntemlerle incelemişlerdir. Rozase hastalarının biyopsilerinde enflamatuvar hücreleri kontrol grubuna göre anlamlı oranda yüksek bulmuşlardır. Makrofajlar ve mast hücrelerini rozasenin tüm klinik alt tiplerinde, nötrofilleri ise özellikle papülopüstüler rozasede artmış olarak bulmuşlardır. Aynı çalışmada enflamatuvar hücrelerdeki bu artışın doğal bağışıklıktaki katelisinidin ve kazanılmış bağışıklıktaki Th1/Th17 yolaklarının aktivasyonu ile ilişkili olduğu da gösterilmiştir (15). Artmış bu enflamatuvar hücre infiltrasyonu, rozase hastalarında enflamasyon belirteçlerinin de yükselmesine neden olmaktadır.

Literatürde rozase şiddeti ile VKİ arasındaki ilişkinin araştırıldığı bir çalışma bulamadık. Bu çalışmada rozase grubunda hastalık şiddeti ile VKİ arasındaki ilişki de araştırılmıştır. Rozase hastalarında VKİ arttıkça hastalık şiddetinin de arttığı bulundu. Aynı şekilde bir ilişki kronik enflamatuvar bir deri hastalığı olan psoriasis ile obezite arasında gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda psoriasis hastalarında ortalama VKİ'nin kontrol gruplara göre yüksek olduğu ve VKİ arttıkça psoriasis şiddetinin arttığı gösterilmiştir (16,17). Obezlerde seviyesi artan grelin ve leptin hormonlarının, IL-6 ve TNF- α gibi proenflamatuvar mediatörlerin salınımını arttırdığı bilinmektedir. Obez kişilerde CRP'nin obez olmayanlara göre yüksek

olduğu gösterilmiştir (18). Bu hormonlar rozasedeki enflamasyonun dolayısıyla hastalık şiddetinin artmasının nedeni olabilir.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları mevcuttur bunlar; çalışmamız retrospektif olarak dizayn edildiğinden dolayı hastaların takiplerinde hastalık şiddeti ve tipinin farklı kaydedilmiş olması, ikincisi; kontrol grubuyla karşılaştırmak için hasta sayısı yeterli olmakla beraber hastalık şiddeti ve tiplerine göre incelenmek istendiğinde, hasta sayıları belirgin olarak azalmaktadır.

Sonuç olarak; bu çalışmada rozase hastalarında ailede erken yaşta KVH öyküsü, obezite, prediyabet ve yüksek CRP düzeyleri gibi önemli KVH risk faktörleri kontrol grubuna göre yüksek saptandı. Doğal bağışıklık sistemindeki bozuklukların, patogenezdaki ortak mekanizmaların ve kronik enflamasyonun rozase hastalarında KVH riskini artırdığı düşünüldü.

* Bu makale 08.04.2018 tarihinde “Kardiyoloji ve Kalp Damar Cerrahide Yenilikler Kongresi”nde sözlü bildiri olarak sunulmuştur.

KAYNAKLAR

1. Wilkin J, Dahl M, Detmar M, Drake L, Feinstein A, Odom R et al. Standard classification of rosacea: report of the national rosacea society expert committee on the classification and staging of rosacea. *J Am Acad Dermatol.* 2002;46(4):584-7.
2. Chosidow O, Cribier B. Epidemiology of rosacea: updated data. *Ann Dermatol Venereol.* 2011;138(3):179-83.
3. Spoenclin J, Karatas G, Furlano RI, Jick SS, Meier CR. Rosacea in patients with ulcerative colitis and crohn's disease: a population-based case-control study. *Inflamm Bowel Dis.* 2016;22(3):680-7.
4. Belli AA, Gok SO, Akbaba G, Etku F, Dogan G. The Relationship between rosacea and insulin resistance and metabolic syndrome. *Eur J Dermatol.* 2016;26(3):260-4.
5. Duman N, Evans SE, Atakan N. Rosacea and cardiovascular risk factors: a case control study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2014;28(9):1165-9.
6. Egeberg A, Hansen PR, Gislason GH, Thyssen JP. Exploring the association between rosacea and parkinson disease: a danish nationwide cohort study. *JAMA Neurol.* 2016;73(5):529-34.
7. Mantovani A. Molecular pathways linking inflammation and cancer. *Curr Mol Med.* 2010;10(4):369-73.
8. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2012;32(9):2045-51.
9. Mehta NN, Azfar RS, Shin DB, Neimann AL, Troxel AB, Gelfand JM. Patients with severe psoriasis are at increased risk of cardiovascular mortality: cohort study using the general practice research database. *Eur Heart J.* 2010;31(8):1000-6.
10. Szmítko PE, Wang C, Weisel RD, Almeida JR, Anderson TJ, Verma S. New markers of inflammation and endothelial cell activation. *Circulation.* 2003;108(16):1917-23.
11. Egeberg A, Hansen PR, Gislason GH, Thyssen JP. Assessment of the risk of cardiovascular disease in patients with rosacea. *J Am Acad Dermatol.* 2016;75(2):336-9.
12. 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;73(2):249-54.
13. Belli AA, Altun I. Assessment of framingham risk score and systemic coronary risk evaluation in rosacea patients. *Dermatologica Sinica.* 2017;35(3):127-30.
14. Gotto AM. Role of c-reactive protein in coronary risk reduction: focus on primary prevention. *Am J Cardiol.* 2007;99(5):718-25.

15. Buhl T, Sulk M, Nowak P, Buddenkotte J, McDonald I, Aubert J et al. Molecular and morphological characterization of inflammatory infiltrate in rosacea reveals activation of Th1/Th17 pathways. *J Invest Dermatol.* 2015;135(9):2198-208.
16. Snekvik I, Smith CH, Nilsen TIL, Langan SM, Modalsli EH, Romundstad PR et al. Obesity, waist circumference, weight change and risk of incident psoriasis. *J Invest Dermatol.* 2017;137(12):2484-90.
17. Murray ML, Bergstresser PR, Adams-Huet B, Cohen JB. Relationship of psoriasis severity to obesity using same-gender siblings as controls for obesity. *Clin Exp Dermatol.* 2009;34(2):140-4.
18. Park HS, Park JY, Yu R. Relationship of obesity and visceral adiposity with serum concentrations of CRP, TNF- α and IL-6. *Diabetes Res Clin Pract.* 2005;69(1):29-35.