



Rosacea: comorbidities and psychosocial health

Agnė Bubilaitė¹, Laura Krupelytė¹

¹ *Lithuanian University of Health Sciences. Academy of Medicine. Faculty of Medicine.*

Abstract

Rosacea is a chronic inflammatory disease of the skin with a prevalence of 2 to 22% in Europe and the United States. Rosacea affects central part of the face, including the cheeks, chin, nose, central part of the forehead and is characterized by transient or persistent erythema, telangiectasias, papules and pustules. The pathophysiology of rosacea is not fully understood, but it is thought that cumulative ultraviolet radiation, alcohol consumption, smoking and genetic predisposition play a significant role. Patients affected by rosacea may have congenital immune system disorder - higher levels of vasoactive and inflammatory peptide cathelicidin in blood serum and damaged tissues is detected. Skin microflora may also play an important role - in patients with rosacea, a higher density of *Demodex folliculorum* is found comparing to healthy subjects. Moreover, in rosacea pustules there are a higher growth of *Streptococcus epidermidis* compared to healthy skin. There is an evidence of rosacea comorbidities. It is known that rosacea patients are at higher risk for ulcerative colitis and Crohn's disease. Due to similar pathogenesis to those of neurodegenerative diseases, rosacea patients are at significantly higher risk for Alzheimer's disease, especially in subjects aged 60 years and older. Moreover, in patients with rosacea there is a higher incidence of migraine. Compared to healthy population people affected by rosacea have a higher risk of dyslipidemia, coronary artery disease and hypertension. Although rosacea has been associated with systemic diseases, it is not clear whether rosacea is the cause or the consequence of these diseases. The appearance of the face skin is very important for the person's self-confidence and for communicating with others. Rosacea adversely affects the psychosocial health - patients experience low self-esteem, underestimate their overall health and are at greater risk of depression and anxiety disorders. It is known that self-perception depends on the severity of the rosacea - satisfaction with facial appearance significantly decreases, feelings of unattractiveness to others increases. Significant improvements in quality of life are only observed after effective treatment. In conclusion, it is important to assess the psychological state of the patient, to reduce the symptoms and progression of the disease and to improve quality of life. Deeper understanding of rosacea may help to identify possible comorbidities and to provide better care for the patients.

Keywords: rosacea, systemic diseases, depression, anxiety disorder

Rožinė: sisteminės ligos ir psichosocialinė sveikata

Agnė Bubilaitė¹, Laura Krupelytė¹

¹ Lietuvos sveikatos mokslų universitetas. Medicinos akademija. Medicinos fakultetas.

Santrauka

Rožinė - lėtinė uždegiminė odos liga, kurios paplitimas Europoje ir JAV įvairių šaltinių duomenimis siekia 2-22 %. Rožinė pažeidžia centrinę veido dalį, įskaitant skruostus, smakrą, nosį ir centrinę kaktos dalį ir pasižymi praeinančia arba persistuojančia odos eritema, telangiektazijomis, papulėmis ir pustulėmis. Rožinės patofiziologija nėra iki galo suprasta, tačiau manoma, jog jos atsiradimui ir sunkumui įtakos turi akumuliacinė ultravioletinė spinduliuotė, alkoholio vartojimas, rūkymas bei genetinė predispozicija. Sergant rožine nustatomi įgimtos imuninės sistemos sutrikimai - didesnis vazoaaktyviu ir uždegiminiu poveikiu pasižyminčio peptido katelicidino kiekis kraujo serume ir pažeistuose audiniuose. Svarbus vaidmuo tenka ir odos mikrofloros pokyčiams - pacientų sergančių rožine odoje nustatomas didesnis *Demodex folliculorum* tankis lyginant su sveikais asmenimis, taip pat pustulėse nustatomas didesnis *Streptococcus epidermidis* augimas lyginant su sveika oda. Literatūroje aprašoma rožinės sąsaja su virškinimo sistemos ligomis - nustatoma didesnė opinio kolito, Krono ligos rizika. Rožinės patogenezėje vyrauja panašūs mechanizmai kaip ir neurodegeneracinių ligų atveju. Reikšmingai didesnė Alzheimerio ligos rizika nustatyta rožine sergantiems 60 metų ir vyresniems tiriamiesiems. Be to, sergantiesiems rožine pastebėtas didesnis sergamumas migrena. Yra duomenų, jog rožine sergantys tiriamieji turi didesnę dislipidemijos, koronarinių arterijų ligos, hipertenzijos riziką lyginant su sveika populiacija. Svarbu paminėti, jog nepaisant nustatyto ryšio tarp rožinės ir sisteminių ligų, nėra aišku, ar rožinė yra šių ligų priežastis ar pasekmė. Veido odos išvaizda yra labai svarbi asmens pasitikėjimui savimi ir bendravimui su kitais. Pažeisdama veido odą rožinė neigiamai veikia psichosocialinę būklę - pacientai jaučiasi nepasitikintys savimi, blogiau vertina savo bendrą sveikatą, jiems nustatoma didesnė depresijos ir nerimo sutrikimų rizika. Nustatyta, jog savęs vertinimas priklauso nuo rožinės sunkumo - sunkėjant ligai reikšmingai sumažėja pasitenkinimas veido išvaizda, padidėja nerimas dėl kitų žmonių nuomonės ir nepatrauklumo kitiems. Reikšmingas gyvenimo kokybės pagerėjimas stebimas tik pritaikius veiksmingą gydymą. Taigi, labai svarbu įvertinti pacientų psichologinę būklę, stengtis sumažinti ligos simptomus ir progresavimą bei pagerinti gyvenimo kokybę. Gilesnis rožinės supratimas gali palengvinti susijusių sisteminių ligų diagnostiką ir pagerinti pacientų priežiūrą.

Raktiniai žodžiai: rožinė, sisteminės ligos, depresija, nerimo sutrikimas

Ižanga

Rožinė - lėtinė uždegiminė odos liga, kurios paplitimas Europoje ir JAV įvairių šaltinių duomenimis siekia 2-22% (1, 2). Dažniausiai ši liga pasireiškia 30-50 metų amžiaus žmonėms, turintiems šviesų odos tipą. Rožinė pažeidžia centrinę veido dalį, įskaitant skruostus, smakrą, nosį ir centrinę kaktos dalį ir pasižymi praeinančia arba persistuojančia odos eritema, telangiektazijomis, papulėmis ir pustulėmis (2).

Rožinės patofiziologija nėra iki galo suprasta, tačiau manoma, jog jos atsiradimui įtakos turi daug faktorių, tokių kaip įgimto imuninio atsako pakitimai, neuroimuninė bei neurovaskulinė disreguliacija (3). Dėl nuolatinio uždegimo ir imuninio atsako sutrikimo rožinė paveikia ne tik odą, bet ir kitas organų sistemas ir yra siejama su gastrointestinalinio trakto, kardiovaskulinėmis, autoimuninėmis ligomis bei depresija (4, 5). Taip pat ši liga neigiamai veikia pacientų psichinę būklę, blogina gyvenimo kokybę (6), didina socialinę atskirtį (2, 6). Todėl yra būtina į rožinę žvelgti kompleksiskai - įvertinti ne tik klinikinę jos išraišką, bet ir kitų sisteminių ligų pasireiškimus bei išsiaiškinti pacientų požiūrį į ligą ir lūkesčius.

Rožinės etiopatogenezė ir rizikos veiksniai

Aplinkos veiksniai gali paskatinti rožinės atsiradimą polinkį turintiems asmenims ir sąlygoti rožinės simptomų paūmėjimą. Aldrich ir kiti kohortinėje dvynių studijoje pastebėjo teigiamą akumuliacinės ultravioletinės spinduliuotės ir rožinės koreliaciją. Taip pat šiame tyrime nustatyta genetinė rožinės predispozicija - didesnė rožinės sunkumo balų suma monozygotinių dvynių tarpe ($p=0,04$) (7). Jungtinėje Karalystėje atliktame epidemiologiniame tyrime buvo nustatyta, jog alkoholio vartojimas padidina rožinės išsivystymo riziką, taip pat alkoholio vartojimas ir kūno masės indeksas turi sąsajų su rožinės sunkumu (1). Li ir kiti atliko kohortinę studiją, kurioje

stebėjo 95 809 tiriamąsias moteris ir analizavo jų rūkymo įpročius. Nustatyta didesnė rožinės išsivystymo rizika susijusi su ankstesniu rūkymu, tačiau mažesnė rizika susijusi su dabartiniu rūkymu. Taip pat pastebėta, jog nustojus rūkyti, per pirmuosius 3-9 metus rizika susirgti rožine statistiškai reikšmingai padidėjo (8). Abram su bendraautoriais nustatė, jog rožinė dažniau pasireiškia anksčiau rūkusiems asmenims lyginant su niekada nerūkusiems arba vis dar rūkančiais asmenimis (9).

Rožinės vystymuisi taip pat svarbus imuninės sistemos vaidmuo. Įgimta imuninė sistema apsaugo odą nuo ultravioletinės spinduliuotės, fizinių ar cheminių veiksnių bei mikroorganizmų poveikio. Vienas iš įgimtos imuninės sistemos peptidų yra katelicidinas. Neaktyvus katelicidinas yra verčiamas aktyvia forma LL-37, kuri veikia prieš bakterijas, grybelius, parazitus. Rožine sergančių pacientų odoje išskiriama daugiau trumpesnių fragmentų LL-37 peptido, kuris pasižymi vazoaktyviu ir uždegiminiu poveikiu (10, 11). Buvo pastebėta, jog į pelių organizmą suleidus LL-37 peptido atsiranda eritema, telangiektazijos, išsiplečia kraujagyslės - išsivysto rožinei būdingi simptomai (10). Park su bendraautoriais nustatė, jog rožine sergančių pacientų kraujo serume, peptido katelicidino kiekis statistiškai reikšmingai didesnis lyginant su sveika populiacija. Taip pat didesnis katelicidino kiekis nustatytas ir rožinės pažeistuose audiniuose lyginant su sveikais audiniais. Vitamino D koncentracija sergančiųjų rožine tarpe buvo mažesnė lyginant su sveika populiacija (12). Literatūroje taip pat nurodoma, jog rožinei vystytis įtakos turi normalios odos mikrofloros pakitimai. Deja, nėra aišku, ar tai yra ligą sukeliantis veiksnys ar ligos pasekmė. Demodex folliculorum kolonizuoja daugelio žmonių odą, tačiau meta-analizės duomenimis pacientų, sergančių rožine odoje, nustatomas didesnis Demodex folliculorum tankis lyginant su sveikų asmenų populiacija (13). Demodex folliculorum erkutės gali užkimšti plauko folikulus ir riebalines liaukas

sąlygodamos audinių uždegimą. Streptococcus epidermidis (S. epidermidis) yra dažniausiai randama normalios odos mikrofloros dalis, padedanti apsisaugoti nuo patogeninių bakterijų, tokių kaip Staphylococcus aureus, augimo. Tačiau didesnis S.epidermidis augimas pastebėtas rožine sergančiųjų pustulėse ir akių vokų kraštuose lyginant su aplinkine oda. Tai leidžia daryti prielaidą, jog S.epidermidis gali turėti įtakos pustulinės ir akių vokų rožinės vystymuisi (10). Dar vienos bakterijos, Helicobacter pylori (H.pylori), reikšmė rožinės etiopatogenezėje išlieka diskutuotina. 2017 m. atliktoje meta-analizėje nenustatyta statistiškai reikšmingos asociacijos tarp rožinės ir Helicobacter pylori infekcijos. Analizuotose studijose H. pylori eradikacija reikšmingai nepagerino rožinės simptomų (14).

Rožinės klasifikacija

2017 m. buvo atnaujinta rožinės klasifikacija, kuri nuo šiol leidžia individualiai įvertinti kiekvieno paciento ligos išraišką ir simptomus. Remiantis naująja klasifikacija norint patvirtinti rožinės diagnozę reikalingas bent vienas diagnostinis arba du ir daugiau didieji fenotipiniai kriterijai (1 lentelė). Antriniai kriterijai gali pasireikšti kartu su diagnostiniais ir didžiais kriterijais. Akių rožinė gali pasireikšti kartu su odos simptomais arba odos simptomų gali nebūti. Mokslinių šaltinių duomenimis rožinės pasireiškimas yra sąlygotas besitęsiančio uždegiminio proceso. Todėl ši liga gali ne tik pasunkėti, bet ir laikui bėgant kisti, pasireikšti skirtingais fenotipais (15).

1 lentelė. Rožinės diagnostiniai kriterijai

<i>Diagnostiniai kriterijai</i>	<i>Didieji kriterijai</i>	<i>Antriniai kriterijai</i>
-pastovi, periodiškai intensyvėjanti centrinės veido dalies eritema -fimatoziniai pakitimai;	-veido dilgčiojimas ir karščio pojūtis; -papulės ir pustulės; -telangiektazijos; -akių simptomai: voko krašto telangiektazija, junginės injekcija; ragenos infiltratai; skleritas ir sklerokeratitas;	- deginimo pojūtis - dilgčiojimo pojūtis - edema - odos sausumas - akių simptomai: “medaus pluta” primenančios išskyros ties blakstienų linija netaisyklingas akies voko kraštas sausų akių sindromas

Nepaisant atsiradusios naujos rožinės klasifikacijos, vis dar išskiriami 4 ligos subtipai:

- **Eriteminė-telangiektatinė rožinė** - apibūdinama veido dilgčiojimu, karščio pojūčiu ir centrinės veido dalies eritema.
- **Papulopustulinė rožinė** - apibūdinama centrinės veido dalies eritema su praeinančiomis papulėmis ir/arba pustulėmis. Šis subtipas primena Acne vulgaris, tačiau

skirtingai nuo Acne vulgaris rožinei nėra būdingi komedonai. Papulopustulinė rožinė gali pasireikšti kartu su eritemine-telangiektatine rožine arba jai praėjus.

- **Fimatozinė rožinė** - apibūdinama odos sustorėjimu, netaisyklingų mazgų atsiradimu ir padidėjimu. Dažniausiai pasireiškia rinofima, tai yra nosies mazginiu pažeidimu, tačiau gali pažeisti ir kitas sritis - smakrą, kaktą, skruostus, ausis.

- **Akių rožinė** - jos diagnozė turėtų būti svarstoma esant vienam ar daugiau iš šių požymių ar simptomų: voko junginės hiperemija, svetimkūnio pojūtis, deginimas ar dilgčiojimas, akių sausumas, niežėjimas, jautrumas šviesai, neryškus matymas, junginės ir voko krašto telangiektazijos, voko ar periokulinė eritema. Taip pat gali pasireikšti blefaritas, kojunktyvitas bei voko krašto netolygumas. Akių rožinė dažniausiai diagnozuojama kartu esant rožinės simptomams ir požymiams odoje. Taip pat išskiriamas vienas rožinės variantas - granulomatozinė rožinė. Jai būdingos kietos, gelsvai rudos arba raudonos papulės ar mazgeliai, kurie gali lemti randėjimą. Esant šiam variantui odos uždegiminė reakcija nėra stipriai išreikšta, dažniausiai pažeidžiami skruostai ir aplink burną esanti oda (16).

Rožinė ir sisteminės ligos

Neurovaskulinė disreguliacija ir neurogeninis uždegimas gali būti vienas iš rožinės, migrenos, depresijos ir nerimo sutrikimo patogenetinių veiksnių. Yra žinoma, jog lėtinis uždegimas taip pat yra reikšmingas aterosklerozės vystymuisi, o žmonės, sergantys reumatoidiniu artritu ar žvyneline, turi didesnę sisteminių ligų išsivystymo riziką. Nors ilgą laiką buvo galvota, kad rožinė pažeidžia tik odą, atsiranda vis daugiau duomenų apie sisteminį rožinės poveikį organizmui.

Literatūroje nurodomas ryšys tarp rožinės ir uždegiminių žarnyno ligų. Jungtinėje Karalystėje atliktame tyrime (n=80 957) pastebėta, jog rožine sergantys pacientai turi didesnę riziką susirgti opinio kolitu (šansų santykis [ŠS] = 1.65; 95%, pasikliautinis intervalas [PI], 1.43-1.90) ir Krono liga (ŠS = 1.49 [95% PI, 1.25-1.77]) lyginant su sveika populiacija (1). Danijoje atliktoje kohortinėje studijoje nustatytas reikšmingas ryšys tarp rožinės ir celiakijos, Krono ligos, opinio kolito bei dirgliosios žarnos sindromo vystymosi, ypač moterų tarpe (17).

Rožinės patogenezėje vyrauja panašūs mechanizmai kaip ir neurodegeneracinių ligų

atveju, įskaitant uždegimą, antimikrobinių peptidų poveikį. Egeberg su bendraautorais nustatė, jog pritaikytas demencijos ir Alzheimerio ligos žalos santykis (ŽS) tarp rožine sergančių tiriamųjų yra 1.07 (95% PI = 1.01–1.14) ir 1.25 (95% PI = 1.14–1.37) lyginant su sveika populiacija. Gautus rezultatus vertinant pagal tiriamųjų amžių statistiškai reikšmingai didesnė Alzheimerio ligos rizika nustatyta 60 metų ir vyresniems tiriamiesiems (18). Spöndlin ir kiti atvejo-kontrolės tyrime migrenos diagnozę nustatė 8,9 proc. rožine sergančių ir 7,7% rožine nesergančių tiriamųjų (ŠS 1.18 (95% PI 1.13-1.24)). Iš visų migrena sergančių tiriamųjų 81,6 % buvo moterys (19). Danijoje atliktoje kohortinėje studijoje rezultatai panašūs - nustatytas didesnis migrenos pasireiškimas tarp rožine sergančių asmenų (12,1%). Pastebėta didesnė migrenos rizika 50 metų ir vyresnio amžiaus tiriamiesiems, o statistiškai reikšmingi rezultatai nustatyti tik moterų tarpe (20).

Nustatyta rožinės sąsaja su kardiovaskulinėmis ligomis. Aldrich ir kiti į tyrimą įtraukė 233 identiškų dvynių poras. Tyrime nustatyta teigiama koreliacija tarp rožinės sunkumo ir kardiovaskulinių ligų ($p < 0,01$) (7). Taivane atliktame atvejo-kontrolės tyrime (n=100 659) nustatyta, jog rožine sergantys tiriamieji turi didesnę dislipidemijos (ŠS 1.41; 95% PI 1.36-1.46), koronarinių arterijų ligos (ŠS 1.35, 95% PI 1.29-1.41), hipertenzijos (ŠS 1.17, 95% PI 1.12-1.21) riziką lyginant su sveika populiacija. Visų sisteminių ligų rizika buvo didesnė vyrų tarpe (21).

Taigi, remiantis analizuota literatūra galima teigti, jog rožinė turi sąsają su sisteminėmis ligomis, tačiau reikalinga atlikti daugiau tyrimų siekiant išsiaiškinti, ar rožinė nulemia sisteminių ligų išsivystymą ar priešingai - yra šių ligų pasekmė.

Rožinė ir psichosocialinė sveikata

Veido odos išvaizda yra labai svarbi asmens pasitikėjimui savimi ir bendravimui su kitais. Pažeisdama veido odą rožinė neigiamai veikia

psichologinę paciento būklę. Atliktoje apklausoje dalyvavo 400 tiriamųjų: 75% iš jų teigė, kad yra nepasitikintys savimi, 70% jautė gėdą, 69% pyktį, 56% manė, jog iš jų atimtas gyvenimo malonumas ar džiaugsmas (22). Halioua su bendraautoriais atliktame tyrime dalyvavo 807 tiriamieji, sergantys rožine, iš kurių 33,3% jautėsi atstumti, visuomenei nepriimtini dėl savo išvaizdos. Didesnę stigmatizaciją jautė jaunesni, 18-24 metų tiriamieji bei vyriškos lyties atstovai ($p=0,0037$). Stigmatizacijos rizika buvo didesnė tiems pacientams, kurių šeimos nariai sirgo rožine [2]. Salamon ir kiti atliko asmenų, sergančių rožine sveikatos įvertinimą, naudojant SF-36 klausimyną. Rožine sergantys pacientai statistiškai reikšmingai blogiau įvertino savo bendrą sveikatą, gyvybingumą, emocinę būseną, fizinį pajėgumą, fizinę sveikatą ir skausmą lyginant su sveikų asmenų populiacija.

2016 m. Danijoje buvo atliktas kohortinis tyrimas ($n=4\ 632\ 341$), kuriame nustatyta su rožinės sunkumu susijusi rizika depresijos ir nerimo vystymuisi. Lengvos ir vidutinės-sunkios formos rožinė padidino depresijos (santykis [RR 1,89 (95% PI 1.82-1.96) ir RR 2,04 ((95% PI 1.96–2.12)] ir nerimo sutrikimų [RR 1.80 (95% PI 1.75–1.86) ir RR 1.98 (95% PI 1.91–2.05)] riziką (24). Šiame tyrime, taip pat kaip ir Halioua ir kiti tyrime, pastebėtas didesnis polinkis vystyti depresijai jaunesnių žmonių tarpe. Tačiau skirtingai nuo pastarojo tyrimo, nustatyta didesnė depresijos rizika moterų tarpe. Harper ir kiti nustatė, jog tiriamųjų savęs suvokimas priklauso nuo rožinės sunkumo: sunkėjant ligai reikšmingai sumažėjo pasitenkinimas veido išvaizda, padidėjo nerimas dėl kitų žmonių nuomonės ir nepatrauklumo kitiems ($p<0,01$) (25). Webster ir kiti į tyrimą įtraukė 1366 tiriamuosius, sergančius rožine ir įvertino jų gyvenimo kokybės pokytį po taikyto gydymo naudodami dermatologijos gyvenimo kokybės indekso klausimyną. Tiriamieji buvo suskirstyti į dvi grupes pagal odos būklę po gydymo, atitinkamai “švari oda” ir “beveik švari oda”. “Švarios odos” grupėje dažniau buvo nustatytas kliniškai reikšmingas gyvenimo

kokybės pokytis lyginant su “beveik švarios odos” grupe (54% vs. 44%; $p<0,01$). Daugiau “švarios odos” grupėje esančių tiriamųjų vertino rožinės pagerėjimą kaip puikų (77%) lyginant su kitais tiriamaisiais (42%; $p<0,01$). Šiuo tyrimu buvo siekiama įvertinti paciento pasitenkinimą gydymu atsižvelgiant ne tik į klinikinių požymių sumažėjimą, bet ir į paciento gyvenimo kokybės pokytį (26).

Apibendrinant galima teigti, jog rožinė mažina pacientų pasitikėjimą savimi, didina depresijos ir nerimo sutrikimų vystymosi riziką. Todėl prieš paskiriant gydymą svarbu įvertinti pacientų psichologinę būklę ir gydymo metu stengtis ne tik sumažinti ligos simptomus ir progresavimą, bet ir pagerinti gyvenimo kokybę.

Diskusija

Siekiant geriausių gydymo rezultatų svarbu koreguoti rožinės rizikos veiksnius, įvertinti ne tik klinikinę ligos išraišką, bet ir psichosocialinę pacientų būklę ir gyvenimo kokybę. Nors rožinė nėra pavojinga gyvybei liga, į ją reikėtų žvelgti ne tik kaip į odos patologiją. Žinios apie rožinės sąsajas su sisteminėmis ligomis leistų anksčiau diagnozuoti rožine sergančių pacientų sveikatos sutrikimus ir juos koreguoti. Norint geriau suprasti rožinės ir sisteminių ligų priežastinį ryšį reikalinga atlikti daugiau mokslinių tyrimų.

Literatūros šaltiniai

1. Holmes A, Spoenlin J, Chien A, Baldwin H, Chang A. Evidence-based update on rosacea comorbidities and their common physiologic pathways. 2019.
2. Halioua B, Cribier B, Frey M, Tan J. Feelings of stigmatization in patients with rosacea. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2016;31(1):163-168.
3. Webster G, Schaller M, Tan J, Jackson J, Kerrouche N, Schäfer G. Defining treatment success in rosacea as ‘clear’ may provide multiple patient benefits: results of a pooled analysis. *Journal of Dermatological Treatment*. 2017;28(5):469-474.
4. Haber R, El Gemayel M. Comorbidities in rosacea: A systematic review and update. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2018;78(4):786-792.e8.
5. Vera N, Patel N, Seminario-Vidal L. Rosacea Comorbidities. *Dermatologic Clinics*. 2018;36(2):115-122.
6. Oussedik E, Bourcier M, Tan J. Psychosocial Burden and Other Impacts of Rosacea on Patients’ Quality of Life. *Dermatologic Clinics*. 2018;36(2):103-113.
7. Aldrich N, Gerstenblith M, Fu P, Tuttle M, Varma P, Gotow E et al. Genetic vs Environmental Factors That Correlate With Rosacea. *JAMA Dermatology*. 2015;151(11):1213.
8. Li S, Cho E, Drucker A, Qureshi A, Li W. Cigarette Smoking and Risk of Incident Rosacea in Women. *American Journal of Epidemiology*. 2017;186(1):38-45.
9. Abram K, Silm H, Maaros H, Oona M. Risk factors associated with rosacea. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2010;24(5):565-571.
10. Ahn C, Huang W. Rosacea Pathogenesis. *Dermatologic Clinics*. 2018;36(2):81-86.
11. Rainer B, Kang S, Chien A. Rosacea: Epidemiology, pathogenesis, and treatment. *Dermato-Endocrinology*. 2017;9(1):e1361574.
12. Park B, Ha J, Cho E, Jin J, Park E, Park H et al. A Study on Vitamin D and Cathelicidin Status in Patients with Rosacea: Serum Level and Tissue Expression. *Annals of Dermatology*. 2018;30(2):136.
13. Chang Y, Huang Y. Role of Demodex mite infestation in rosacea: A systematic review and meta-analysis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2017;77(3):441-447.e6.
14. Jørgensen A, Egeberg A, Gideonsson R, Weinstock L, Thyssen E, Thyssen J. Rosacea is associated with Helicobacter pylori: a systematic review and meta-analysis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2017;31(12):2010-2015.
15. Gallo R, Granstein R, Kang S, Mannis M, Steinhoff M, Tan J et al. Standard classification and pathophysiology of rosacea: The 2017 update by the National Rosacea Society Expert Committee. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2018;78(1):148-155.
16. Classification of Rosacea | Rosacea.org [Internet]. Rosacea.org. 2017 [cited 2019 May 20]. Available from: <https://www.rosacea.org/physicians/classification-of-rosacea/view-online>
17. Egeberg A, Weinstock LB, Thyssen EP, Gislason GH, Thyssen JP. Rosacea and gastrointestinal disorders: a population-based cohort study. *British Journal of Dermatology*. 2016 Oct 31;176(1):100–6.
18. Egeberg A, Hansen PR, Gislason GH, Thyssen JP. Patients with rosacea have increased risk of dementia. *Annals of Neurology*. 2016 Apr 28;79(6):921–8.
19. Spoenlin J, Voegel JJ, Jick SS, Meier CR. Migraine, triptans, and the risk of developing rosacea. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2013 Sep;69(3):399–406.
20. Egeberg A, Ashina M, Gaist D, Gislason GH, Thyssen JP. Prevalence and risk of migraine in patients with rosacea: A population-based cohort study. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2017 Mar;76(3):454–8.

21. Hua T-C, Chung P-I, Chen Y-J, Wu L-C, Chen Y-D, Hwang C-Y, et al. Cardiovascular comorbidities in patients with rosacea: A nationwide case-control study from Taiwan. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2015 Aug;73(2):249–54.
22. Oussedik E, Bourcier M, Tan J. Psychosocial Burden and Other Impacts of Rosacea on Patients' Quality of Life. *Dermatologic Clinics*. 2018 Apr;36(2):103–13.
23. Salamon M, J Chodkiewicz, A Sysa-Jedrzejowska, A Wozniacka. [Quality of life in patients with rosacea]. *Przegląd lekarski* [Internet]. 2018 [cited 2019 May 20];65(9):385–9. Available from: <https://europepmc.org/abstract/med/19140386>
24. Egeberg A, Hansen PR, Gislason GH, Thyssen JP. Patients with Rosacea Have Increased Risk of Depression and Anxiety Disorders: A Danish Nationwide Cohort Study. *Dermatology*. 2016;232(2):208–13.
25. Harper J, Del Rosso J, Ferrusi I. Cross-Sectional Survey of the Burden of Illness of Rosacea by Erythema Severity. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2946222>. 2018.
26. Webster G, Schaller M, Tan J, Jackson JM, Kerrouche N, Schäfer G. Defining treatment success in rosacea as 'clear' may provide multiple patient benefits: results of a pooled analysis. *Journal of Dermatological Treatment*. 2017 Jul 4;28(5):469