

# Cirkadijalni ritam i infarkt miokarda

## Circadian rhythm and myocardial infarction

Ivana Škrlec

Fakultet za dentalnu medicinu i zdravstvo,  
Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u  
Osijeku, Osijek

**Sažetak.** Cirkadijalni sat kontrolira cijeli niz fizioloških procesa, a njegovi poremećaji mogu dovesti do brojnih patofizioloških promjena. Središnji cirkadijalni sat smješten je u suprahijazmatskoj jezgri u hipotalamusu i reguliran je brojem gena cirkadijalnog ritma. Varijacije tih gena povezane su s pretilošću, poremećajima spavanja, metaboličkim i raznim psihičkim poremećajima te kardiovaskularnim događajima, poput infarkta miokarda, moždanog udara i vaskularne smrti. Mnogi kardiovaskularni procesi pokazuju jasne dnevne varijacije ovisne o cirkadijalnom ritmu (tlak, otkucaji srca), a cirkadijalni obrazac pojavnost karakterističan je za kardiovaskularne bolesti. Kronotip i dnevna pospanost, elementi cirkadijalnog ritma, važni su čimbenici rizika u procjeni nastanka kardiovaskularnih bolesti, odnosno infarkta. Rad donosi pregled o najnovijim spoznajama utjecaja cirkadijalnog ritma, gena cirkadijalnog ritma i fenotipskih elemenata cirkadijalnog ritma, tj. kronotipa i dnevne pospanosti, na nastanak infarkta miokarda. U doba personalizirane medicine, znanje o cirkadijalnom ritmu pojedine osobe može biti važno za njezino liječenje, a može se uključiti i u dijagnostičke procese.

**Ključne riječi:** cirkadijalni ritam; dnevna pospanost; infarkt miokarda; kronotip

**Abstract.** The circadian clock controls many physiological processes, and its abnormalities can lead to many pathophysiological disorders. The central circadian clock is located in the suprachiasmatic nucleus in the hypothalamus and is regulated by numerous circadian clock genes. Variations in these genes have been linked to obesity, sleep disorders, metabolic and psychological disorders, and cardiovascular events such as myocardial infarction, stroke, and vascular death. Many cardiovascular processes show daily variations depending on the circadian rhythm (blood pressure, heart rate), and the circadian pattern is characteristic for cardiovascular diseases. Chronotype and daytime sleepiness, circadian rhythm elements, are significant risk factors in the assessment of the cardiovascular disease occurrence, especially myocardial infarction. This paper presents a review of the latest knowledge of the impact of circadian rhythm, circadian rhythm genes, and circadian rhythm elements (chronotype and daytime sleepiness) on myocardial infarction. Nowadays, in the time of personalized medicine, it is essential to know the circadian rhythm of an individual for its treatment and possible involvement in the diagnostic procedures.

**Key words:** chronotype; circadian rhythm; daytime sleepiness; myocardial infarction

**Dopisni autor:**

Dr. sc. Ivana Škrlec  
Fakultet za dentalnu medicinu i zdravstvo  
Crkvena 21, 31 000 Osijek  
e-mail: iskrlec@fdmz.hr

<http://hrcak.srce.hr/medicina>

## CIRKADIJALNI RITAM

Svakodnevni život organiziran je prema tri različita sata: sunčev sat koji nam pruža svjetlo i višu temperaturu tijekom dana, socijalni sat koji nam određuje radni dan te biološki sat koji nam je jasan tijekom rada u smjenama ili kada se prilagođavamo na smanjenu količinu dnevnog svjetla. U stvarnom životu cirkadijalni sat sinkroniziran je unutar 24 sata sunčevog sata<sup>1,2</sup>.

Cirkadijalni ritam kontroliran je molekularnim satom smještenim u gotovo svakoj stanici. Molekularni satovi organizirani su hijerarhijskim sustavom – glavni sat smješten je u suprahijazmatskoj jezgri (SCN, engl. *Suprachiasmatic Nucleus*) u hipotalamusu<sup>2,3</sup>, dok se periferni satovi nalaze u svakom organu ili stanici. Glavni, središnji sat, regulira fiziološke funkcije putem autonomnog živčanog sustava, humoralnih posrednika i za sada nepoznatih faktora<sup>3,4</sup>. U održavanju i stvaranju cirkadijalnog ritma ili biološkog ritma u ljudi uključen je cijeli niz anatomskih (suprahijazmatska jezgra), neuroloških (retinohipotalamički put) i neuroendokrinih (melatonin) sustava koji upućuju da je biologija cirkadijalnog ritma ljudi slična onoj u životinja<sup>5</sup>.

Središnji sat u SCN-u sastoji se od oko 100 000 neurona u ljudi. To je jedini molekularni sat koji prima svjetlo kao ulazni signal iz retine. Tim signalom sinkroniziraju se unutarnji satovi ovisno o dobi dana. SCN prima izravan svjetlosni signal iz retine putem optičkih živaca iz fotoreptora ganglijskih stanica (ipRGC, engl. *intrinsically photoreceptive retinal ganglion cell*) koje izražavaju cirkadijalni fotopigment melanopsin<sup>6</sup>. Signal se dalje prenosi na periferne satove putem endokrinog sustava i sistemskih znakova<sup>7,8</sup>. Središnji sat sinkronizira svaki od perifernih satova u tijelu, a glavni cirkadijalni hormon je melatonin<sup>9</sup>. Epifiza luči melatonin tijekom noći te ima važnu ulogu u održavanju cirkadijalnog ritma ovisno o razdoblju svjetla ili tame. Glavna razlika između glavnog i perifernih satova je u njihovom stupnju međustanične povezanosti. Periferni satovi pod utjecajem su sata iz SCN-a putem hormona, kemijskih signala i drugih metabolita (hrana), kao i putem promjena u organizmu kao što je tjelesna temperatura, dok glavni sat u SCN-u, zbog velikog stupnja povezanosti neurona, nije pod utjecajem unutarnjih signala već samo pod utjecajem svjetla<sup>10</sup>.

Periferna tkiva integriraju signale iz središnjeg sata s čimbenicima iz okoliša (koji uključuju pospanost, tjelesnu aktivnost i hranjenje) te vlastite autonomne ritmove koji reguliraju metabolizam u skladu s cirkadijalnim ritmom<sup>6</sup>. Ritam perifernih satova u ljudi mjeri se izravnim mjerenjem fizioloških promjena ili pak određivanjem izražaja gena sata. Središnji i periferni satovi zajednički kontroliraju svakodnevni cirkadijalni ritam metabolizma<sup>11</sup>.

Vrijeme unosa hrane jedan je od ključnih pokretača ili vanjskih čimbenika koji postavlja faze peri-

Cirkadijalni ritam prilagođava fiziološke funkcije pojedinca dnevno. Dnevne varijacije fizioloških parametara u kardiovaskularnom sustavu održavaju kardiovaskularnu funkciju prema potrebama različitih aktivnosti tijekom dana. Ovaj podatak upućuje na to da bismo trebali znati ne samo kako, nego i kada liječiti bolesti srca, štoviše, ne samo simptomatski liječiti patološke promjene, nego liječiti i nesimptomatske, ali potencijalno štetne promjene cirkadijalnog ritma.

fernih satova<sup>11</sup>. Složene povratne petlje povezuju cirkadijalni sat s ritmičkim metaboličkim putevima, integrirajući te sustave neovisno o svjetlu<sup>6</sup>. Smatra se da središnji sat regulira metabolizam putem hormona (prvenstveno kortizola i melatonina) i sinaptičke signalizacije (putem autonomnog živčanog sustava)<sup>6</sup>. Hranjenje je cirkadijalni događaj koji služi ne samo kao izlazni signal središnjeg sata, nego i kao ulazni signal perifernih satova, jer periferna tkiva komuniciraju s mozgom putem grelina, leptina, glukoze, inzulina i slično. Cirkadijalno hranjenje pridonosi isprepletanju sata i metabolizma, što je ključno za metaboličku homeostazu<sup>12</sup>. Ritam središnjeg sata prvenstveno je vezan uz svjetlost, dok ritmovi perifernih tkiva proizlaze kao produkt ulaznih signala iz središnjeg sata, vanjskih čimbenika (svjetlost, tjelesna aktivnost, hranjenje i pospanost) i dostupnosti brojnih metabolita<sup>11</sup>. Svi ti signali utječu na molekularni sat stvarajući složenu međusobnu povezanost cirkadijalnog sata i fizioloških procesa<sup>6</sup>. Preko svojih ritmičkih izlaza SCN koordinira sve stanične cirkadijalne satove u organima i tkivima kako bi prilagodio fiziologiju Zemljinoj rotaciji<sup>13</sup>.

Kako različiti podražaji utječu na faze središnjeg i perifernih satova, dva sustava sata postaju neusklađeni kad se njihovi pokretači/podražaji ne podudaraju. Ta neusklađenost narušava metabolizam jer dva sustava sata zajednički koordiniraju međusobno povezane metaboličke puteve. Neusklađenost cirkadijalnih ritmova povećava rizik od razvoja metaboličkih bolesti<sup>11</sup>.

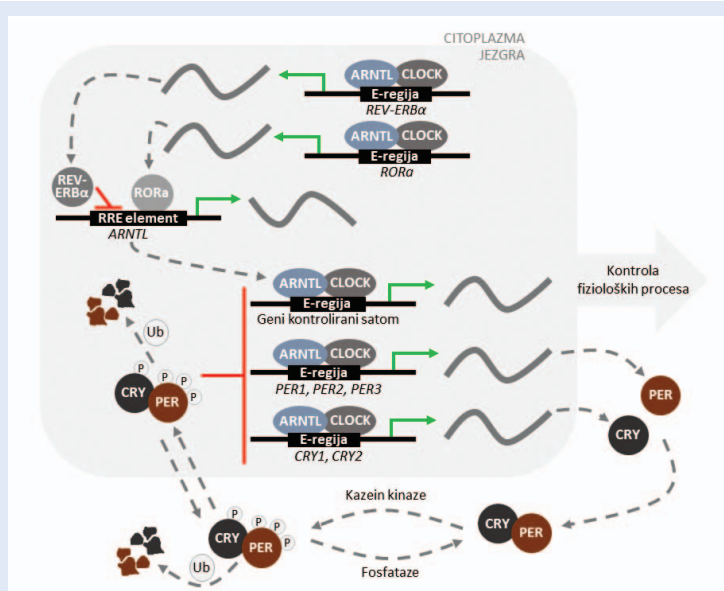
Središnji sat prvenstveno pokreće svjetlost, a ritam se mjeri čestim određivanjem melatonina, kortizola ili tjelesne temperature<sup>11</sup>. U patološkim stanjima poremećen je izražaj cirkadijalnih gena. Takva promjena može rezultirati drugačijim odgovorom tkiva na vanjske signale i ubrzati oštećenje tkiva. Gubitak sinkronizacije može dovesti do različitih bolesti, među kojima je i povećana incidencija kardiovaskularnih bolesti<sup>14</sup>.

### MOLEKULARNA PODLOGA CIRKADIJALNOG RITMA

Geni središnjeg sata izražavaju se na cirkadijalni način u SCN-u, a svjetlo je jedan od glavnih po-

kretača središnjeg sata (tzv. *zeitgeber*) i može resetirati faze ritma. Prvi otkriveni gen cirkadijalnog ritma bio je gen *Per* u vinskoj mušci još 1971. godine<sup>15,16</sup>, dok je prvi gen cirkadijalnog ritma otkriven u kralježnjaka bio gen *CLOCK*<sup>17</sup>. Poznato je desetak gena cirkadijalnog ritma koji reguliraju ciklički izražaj mRNA i proteina preko transkripcijskih i translacijskih povratnih sprega<sup>18</sup>. U tijelima neurona SCN-a četiri su važna proteina: ARNTL (engl. *Aryl hydrocarbon Receptor Nuclear Translocator-Like*) i CLOCK (engl. *Circadian Locomotor Output Cycles Kaput*) su aktivatori, dok su PER (engl. *Period*) i CRY (engl. *Cryptochrome*) inhibitori transkripcije. Povratna sprega gena cirkadijalnog ritma održava cirkadijalne oscilacije u jednoj stanici na transkripcijskoj i posttranskripcijskoj razini, a te oscilacije potaknute su izmjenom svjetla i mraka. Cijeli proces aktivacije i represije izražaja gena unutar petlje traje oko 24 sata, a uključeni transkripcijski čimbenici, osim što djeluju na izražajnost vlastitih gena, pokreću brojne fiziološke promjene vođene oscilacijama gena koji su pod kontrolom sata u SCN-u<sup>19,20</sup>.

Heterodimeri transkripcijskih čimbenika ARNTL i CLOCK vežu se na regulatorne elemente promotora i pojačivača (E-regije DNA) gena *PER* i *CRY*, te potiču njihov izražaj i izražaj drugih gena kontroliranih satom (CCG, engl. *Clock Controlled Genes*). Kako u citoplazmi polako raste količina proteina *PER* i *CRY* tijekom noći, stvaraju se njihovi heterodimeri. Fosforilirani *PER*-*CRY* heterodimeri translociraju se u jezgru gdje inhibiraju proteinski kompleks ARNTL-CLOCK. Time se smanjuje transkripcija gena *PER* i *CRY* tijekom dana, dok se razina proteina *PER* i *CRY* smanjuje zbog njihove razgradnje putem ubikvitina. Heterodimeri *PER*-*CRY* direktno se vežu na kompleks ARNTL-CLOCK, a kako *PER2* sadržava deacetilazu histona, mijenja se struktura kromatina, što dovodi do prestanka transkripcije. Također, heterodimer *PER*-*CRY* je u interakciji s RNA-vezujućim proteinima i helikazama koji su važni u zaustavljanju transkripcije neovisno o interakciji s ARNTL-CLOCK kompleksom. Osim toga, heterodimeri *PER*-*CRY* reguliraju transkripciju raznih jezgrinih receptora za hormone<sup>21-24</sup>. Prestankom inhibicije heterodimera ARNTL-CLOCK tijekom dana počinje novi ciklus. Kazein kinaze 1 (CK1, engl. *Casein Kinase*) kontroliraju količinu heterodimera *PER*-*CRY* koji se fosforilira ili razgrađuje



**Slika 1.** Molekularni mehanizam cirkadijalnog ritma u ljudi. ARNTL i CLOCK potiču stvaranje CRY i PER proteina, nuklearnih receptora (REV-ERB $\alpha$  i ROR $\alpha$ ) te drugih gena kontroliranih satom. Proteine CRY i PER u citoplazmi fosforiliraju kazein kinaze, te se translociraju u jezgru gdje sprječavaju vezanje ARNTL-CLOCK-a na regulatorne regije ciljnih gena. U drugoj regulatornoj petlji REV-ERB $\alpha$  sprječava stvaranje ARNTL-a jer se veže na RRE element, dok se tijekom noći na iste regulatorne elemente veže ROR $\alpha$  te potiče stvaranje proteina ARNTL-a. Također, heterodimeri ARNTL-CLOCK potiču stvaranje REV-ERB $\alpha$  i ROR $\alpha$  proteina. ARNTL – engl. *Aryl hydrocarbon Receptor Nuclear Translocator-Like*, CLOCK – engl. *Circadian Locomotor Output Cycles Kaput*, CRY – engl. *Cryptochrome*, PER – engl. *Period*, P – fosfatna skupina, ROR $\alpha$  – engl. *Retinoic-related orphan receptor alpha*, RRE element – REV-ERB/ROR response element, Ub – ubikvitin.

te samim time određuju količinu heterodimera PER-CRY koji ulazi u jezgru i inhibira ARNTL-CLOCK kompleks. CK1 fosforiliraju PER proteine i time reguliraju njihovu aktivnost<sup>25</sup>.

Dodatnu negativnu petlju čini REV-ERB $\alpha$  koji se veže na regulatorne elemente promotora (RRE, engl. *REV-ERB/ROR response element*) ARNTL i CLOCK gena, te sprječava njihovu transkripciju. Također, ROR $\alpha$  (engl. *Retinoic Acid Receptor-related orphan receptor*) veže se na iste regulatorne elemente promotora gena ARNTL kao i REV-ERB $\alpha$ , te razgradnjom REV-ERB $\alpha$  tijekom noći ROR $\alpha$  potiče transkripciju gena ARNTL<sup>26</sup>. Drugu regulacijsku petlju čine heterodimeri ARNTL-CLOCK proteina koji potiču transkripciju jezgrinih receptora REV-ERB $\alpha$  i ROR $\alpha$ <sup>27</sup> (slika 1).

Geni cirkadijalnog sata imaju važnu ulogu u mnogim fiziološkim procesima. Tako je na životinjskim modelima pokazano kako gen ARNTL ima važnu ulogu u metabolizmu lipida jer na cirkadijalni način potiče izražaj gena uključenih u lipogenezu u adipoznom tkivu<sup>28</sup>. Beta-stanice gušterače imaju svoj vlastiti cirkadijalni sat ovisan o oscilacijama proteina ARNTL i CLOCK koji regulira izlučivanje inzulina ovisno o stadiju budnosti. Poremećaji toga sata u gušterači mogu potaknuti nastanak dijabetesa<sup>29</sup>. Utvrđeno je da su polimorfizmi gena

CLOCK povezani s tjelesnom težinom, rizikom za metabolički sindrom i nesanicom u ljudi<sup>5,28</sup>, a polimorfizmi gena PER2 i PER3 povezani su s poremećajima spavanja<sup>30,31</sup>. Neke varijante gena CRY1 i CRY2 povezane su s metaboličkim sindromom, posebno hipertenzijom i povećanom razinom triglicerida u krvi<sup>32</sup>. Mnoge varijante gena cirkadijalnog ritma povezane su s rizičnim čimbenicima za razvoj kardiovaskularnih bolesti kao što su krvni tlak, koncentracija glukoze u krvi<sup>19,33</sup>. Pregled najvažnijih gena cirkadijalnog ritma s njihovim ulogama prikazan je u tablici 1<sup>34,35</sup>.

Mnogobrojna istraživanja provedena na životinjskim modelima, kao i humanim populacijama, potvrdila su povezanost gena cirkadijalnog sata s metaboličkim sindromom i kardiovaskularnim bolestima<sup>11,36,37</sup>.

#### KARDIOVASKULARNE BOLESTI

Danas se susrećemo s globalnom epidemijom kardiovaskularnih bolesti. Prema podacima Svjetske zdravstvene organizacije (WHO, engl. *World Health Organization*) 2015. godine kardiovaskularne bolesti bile su uzrok smrti 17,7 milijuna ljudi na svjetskoj razini, odnosno 31 % sveukupne smrtnosti; od toga je 7,4 milijuna smrtnih slučajeva uzrokovano ishemijskim bolestima srca, a 6,7 milijuna

**Tablica 1.** Najvažniji geni cirkadijalnog ritma u sisavaca

Gen	Uloga gena
ARNTL (engl. <i>Aryl hydrocarbon Receptor Nuclear Translocator-Like</i> )	Izražava se ovisno o dobu dana. Fizički je povezan s CLOCK proteinom. Potiče transkripciju PER i CRY. Uključen je u rizik za hipertenziju, adipogenezu i metabolizam glukoze.
CK1 $\epsilon$ (engl. <i>Casein kinase 1 <math>\epsilon</math></i> )	Fizički je povezan s PER2 proteinom i fosforilira ga. Utječe na stabilnost PER2 i njegovu lokalizaciju u jezgri.
CLOCK (engl. <i>Circadian Locomotor Output Cycles Kaput</i> )	Stalno je izražen. Fizički je povezan s ARNTL proteinom. Potiče transkripciju gena PER i CRY. Uključen je u ritmičku aktivnost trombocita, odgovor kardiomiocita na masne kiseline, metabolizam lipida i glukoze.
CRY1 (engl. <i>Cryptochrome 1</i> ) CRY2 (engl. <i>Cryptochrome 2</i> )	Fizički su povezani s PER proteinima i stabiliziraju ih. Negativan je regulator transkripcije gena PER i CRY.
PER1 (engl. <i>Period 1</i> ) PER2 (engl. <i>Period 2</i> ) PER3 (engl. <i>Period 3</i> )	Fizički su povezani s CRY proteinima. Pozitivno reguliraju gen ARNTL. Uključeni su u funkciju endotela aorte.
REV-ERB $\alpha$ (engl. <i>nuclear receptor subfamily 1 group D member 1</i> )	Veže se na regulatorne elemente promotora gena ARNTL i CLOCK te negativno regulira njihovu transkripciju. Uključen je u metabolizam triglicerida i lipida, te ritmičku aktivnost PAI-1.
ROR $\alpha$ (engl. <i>Retinoic-related orphan receptor alpha</i> )	Veže se na regulatorne elemente promotora gena ARNTL, te pozitivno regulira transkripciju ARNTL gena. Uključen je u metabolizam lipida.
TIM (engl. <i>Timeless</i> )	Nije poznata točna uloga u cirkadijalnom ritmu. Fizički je povezan s CRY proteinom. Negativno regulira <i>in vitro</i> transkripciju gena PER i CRY.

cerebrovaskularnim bolestima<sup>38</sup>. Podaci WHO-a za 2017. godinu pokazuju da su kardiovaskularne bolesti bile uzrok smrti 19,9 milijuna ljudi na svjetskoj razini, dok je uzrok oko 80 % smrtnih slučajeva od kardiovaskularnih bolesti infarkt miokarda i moždani udar<sup>39</sup>. Procjenjuje se da će do 2030. godine 23,6 milijuna ljudi godišnje umirati zbog kardiovaskularnih bolesti<sup>40</sup>.

Kardiovaskularne bolesti glavni su uzrok smrti u razvijenim zemljama svijeta, u manje razvijenim dijelovima svijeta smrtnost je u porastu i prestiže stope smrtnosti infektivnih bolesti<sup>41</sup>. U Hrvatskoj su kardiovaskularne bolesti također vodeći uzrok smrti s udjelom od 48,3 % u ukupnom mortalitetu 2012. godine<sup>42</sup>, dok je akutni infarkt miokarda (AMI, engl. *Acute Myocardial Infarction*) treći pojedinačni uzrok smrti u Hrvatskoj 2008. godine<sup>43</sup>. Posljednjih desetak godina prisutan je trend smanjenja smrtnosti od kardiovaskularnih bolesti u Hrvatskoj<sup>38</sup>.

Postoje promjenjivi i nepromjenjivi čimbenici rizika za kardiovaskularne bolesti. Promjenjivi su oni na koje možemo utjecati terapijom i promjenom načina života, a to su: pušenje, hiperlipoproteinemija, hipertenzija te donekle dijabetes i homocisteinemija. Na nepromjenjive čimbenike rizika ne možemo utjecati, a to su dob, genetička predispozicija, spol i menopauza. Od čimbenika rizika za kardiovaskularne bolesti, na koje se može utjecati, najrašireniji su pušenje, hipertenzija i hiperlipidemije, a prevalencija pretilosti i dijabetesa posljednjih desetljeća bilježi izrazit porast. Ne smiju se, međutim, zanemariti ni neki noviji čimbenici rizika (fibrinogen, lipoprotein (a), homocistein itd.). Svi oni zajedno pridonose ukupnom kardiovaskularnom riziku<sup>44</sup>.

Kardiometabolički rizični čimbenici određeni su klasterom metaboličkih i kardiovaskularnih promjena. Dijabetes i pretilost povezani su i sa smanjenom kvalitetom života i povećanim ekonomskim opterećenjem osobe i društva<sup>45,46</sup>. Kardiovaskularne bolesti i dijabetes tipa 2 dijele uobičajene patofiziološke mehanizme koji su u podlozi inzulinske rezistencije i rizičnih čimbenika za kardiovaskularne bolesti, kao što je metabolički sindrom.

Prekomjerna težina ima jednu od glavnih uloga jer masno tkivo postaje aktivan endokrini organ koji luči medijatore upale niskog stupnja koji potiču

razvoj metaboličkog sindroma i bolesti krvožilnog sustava<sup>28,47,48</sup>.

## INFARKT MIOKARDA

Infarkt miokarda glavni je uzrok smrtnosti u razvijenim zemljama i zemljama u razvoju. Mogu ga uzrokovati i pokrenuti različiti patofiziološki procesi. Infarkt miokarda upalna je bolest zbog smrti stanica miokarda zbog potpunog prekida koronarne cirkulacije koji je u većini slučajeva posljedica trombotske okluzije koronarne arterije na mjestu aktiviranog aterosklerotskog plaka. Elektrokardiografski (EKG, engl. *electrocardiogram*) nalaz ST elevacije samo je neizravni pokazatelj da ishemija zahvaća sva tri sloja srčanog mišića (endokard, miokard i epikard)<sup>49</sup>.

Infarkt miokarda sa ST-elevacijom (STEMI, engl. *ST-Elevation Myocardial Infarction*) najteži je oblik akutnog koronarnog sindroma. Infarkt miokarda popraćen je povećanim staničnim oksidativnim stresom u perikardijalnoj ovojnici<sup>50</sup>.

Primarni uzrok infarkta skupljanje je trombocita u koronarnoj arteriji. Aktivnost trombocita najveća je u jutarnjim satima. Također, u jutarnjim satima povećana je mentalna i fizička aktivnost zbog lučenja kortizola i katekolamina, što povećava opterećenje srca<sup>44</sup>. Biokemijski biljezi oštećenja miokarda su srčani troponin T ili troponin I u serumu. Ti su biokemijski biljezi pouzdaniji od dosadašnjih, kao što je mjerenje kreatin-kinaze (CK, engl. *creatine kinase*). Početno povećanje troponina u perifernoj krvi kod osoba s infarktom događa se tri do četiri sata uz trajno povećanje do dva tjedna nakon infarkta. Da bi se potvrdilo ili isključilo oštećenje miokarda, ponavlja se mjerenje serumske razine troponina T prvih šest do 12 sati nakon jakog bola u prsima<sup>51</sup>.

Klasifikacija infarkta miokarda u pet tipova uvedena je 2007. godine i tada su utvrđeni klinički kriteriji za njihovo točno razlikovanje<sup>49</sup>. Tip 1 spontani je infarkt koji se događa ili zbog oštećenja koronarnih arterija ili zbog krvnog ugruška, te je stoga smanjen protok krvi. Tip 2 nastaje zbog sekundarne ishemije srca zbog nekroze (neravnoteža između količine opskrbe kisikom i potražnje za njim): disfunkcija koronarnog endotela, spazam koronarnih arterija, anemija, aritmija, hipotenzija ili hipertenzija. Tip 3 povezan je s nepredviđenom



kardiološkom smrću kada nisu dostupni kardiološki biomarkeri: ishemija miokarda i smrt prije nego se uzme uzorak krvi za analizu i prije nego porastu biokemijski markeri. Tipovi 4 i 5 povezani su s raznim postupcima kao što je perkutana koronarna intervencija. Tip 4: ishemija miokarda, promjene EKG-a, embolija koronarne arterije, tromboza stenta. Tip 5: ugradnja prenosnice, okluzija koronarne arterije<sup>52</sup>.

U istraživanju Saaby i suradnika<sup>53</sup> pokazano je da najveći broj osoba s infarktom miokarda pripada tipu 1 (72 %). Kod osoba s infarktom miokarda tipa 1 vidljive su promjene u EKG-u gdje dolazi ili do elevacije (podizanja) ili depresije (spuštanja) ST segmenta, također raste razina troponina T u krvi te on služi kao dijagnostički marker. Razina troponina T u krvi veća je u osoba s infarktom miokarda tipa 1 nego tipa 2<sup>54</sup>.

Za nastanak infarkta, osim načina života, važna je i sama genetička podloga infarkta miokarda. Pozitivna obiteljska anamneza za infarkt miokarda glavni je kardiovaskularni rizični čimbenik<sup>55</sup>. Procjenjuje se da postoji genetička podloga za razvoj bolesti koronarnih arterija kao i za infarkt miokarda u 50 do 60 % slučajeva. Poznati su mnogi geni koji se nalaze u nasljednoj pozadini infarkta miokarda. Cjelogenomske studije povezanosti otkrile su mnoge varijante raznih gena koje su povezane s povećanim rizikom za nastanak infarkta miokarda<sup>55</sup>. Do sada su najviše istraživani geni s povećanim rizikom za infarkt miokarda uključeni u metaboličke puteve metabolizma lipida i nastanka dijabetesa tipa 2. U nastavku će se razmotriti povezanost gena cirkadijalnog ritma s nastankom infarkta miokarda.

#### INFARKT MIOKARDA I CIRKADIJALNI RITAM

Od kasnih 1980-ih poznato je da se gotovo svi kardiovaskularni događaji zbivaju prema cirkadijalnom ritmu s većom učestalošću ujutro nakon buđenja<sup>56</sup>. U perifernim satovima kardiovaskularnih tkiva ili stanica postoji sinkroniziran i središnjim satom reguliran dnevni izražaj gena kontroliranih satom (CCG)<sup>57,58</sup>. Homeostatske promjene, promjene izražaja gena i vanjski okidači mogu prouzročiti stresno okruženje i uzrokovati oštećenje aterosklerotskog plaka u koronarnim arterijama ujutro, kada je povećano protrombinsko stanje<sup>59</sup>.

Mnoge intrinzične vazoaktivne i kardioaktivne tvari, kao što su angotenzin II, melatonin, *inhibitor aktivatora plazminogena 1* (PAI-1, engl. *Plasminogen Activator Inhibitor 1*), glukokortikoidi, epinefrin, norepinefrin i dušikov oksid, pokazuju određeni cirkadijalni obrazac.

Fibrinolitički sustav, koji regulira PAI-1, pokazuje cirkadijalni obrazac pojavnosti i u zdravih osoba i u pacijenata s ishemijskom bolesti srca. Koncentracija i aktivnost PAI-1 ovise o cirkadijalnom ritmu, te je najveća ujutro<sup>24</sup>. CLIF (engl. *Cycle-Like Factor*), koji se izražava u endotelnim stanicama, stvara heterodimere s proteinom CLOCK i veže se na E-regije promotora gena *PAI-1* te potiče njegov izražaj, dok PER2 i CRY1 inhibiraju izražaj PAI-1 putem blokiranja heterodimera CLOCK-CLIF. CLIF kontrolira cirkadijalni ritam PAI-1 u endotelnim stanicama, što može objasniti veću pojavnost infarkta miokarda ujutro<sup>22,60</sup>. Zbog navedenog, fibrinolitički sustav u pacijenata s MI-jem može biti potencijalna meta kronoterapije s ciljem liječenja akutnih kardiovaskularnih događaja. Sam odgovor endotela na vaskularnu ozljedu reguliran je cirkadijalnim satom. Glavni čimbenik na koji se može djelovati potencijalnom kronoterapijom je PAI-1 jer je to ključni inhibitor fibrinolize<sup>61</sup>. Kronoterapija uključuje točno vremensko tempiranje uzimanja lijekova te može poboljšati terapijsku učinkovitost lijeka, dok istovremeno ograničava njegovu toksičnost<sup>37</sup>. Upravo zato mnoga istraživanja podržavaju kronoterapiju za kardiovaskularne bolesti zbog ograničavanja patogeneze i poboljšavanja liječenja nakon pojavnosti akutnih kardiovaskularnih događaja<sup>61</sup>.

Poznato je da kod koronarnih bolesti srca i infarkta dolazi do smanjenja razine melatonina tijekom noći. Melatonin je antioksidans koji može spriječiti djelovanje reaktivnih kisikovih radikala tijekom ishemije srca. Također ima važnu ulogu u regulaciji krvnog tlaka ovisno o cirkadijalnom ritmu. Istraživanja na životinjama pokazala su da životinje s uklonjenom epifizom razvijaju hipertenziju. Kliničkim ispitivanjem pokazano je da je u pacijenata s hipertenzijom, koji su svakodnevno uzimali tablete melatonina prije spavanja, smanjen krvni tlak<sup>56</sup>.

Mnoga kardiovaskularna stanja i bolesti imaju cirkadijalni obrazac pojavljivanja (tablica 2). Nor-

**Tablica 2.** Cirkadijalne varijacije kardiovaskularnih bolesti

Bolest		Doba pojavnosti
Aritmija	Fibrilacija atrijska	Noću
	Fibrilacija ventrikula	Ujutro
Ishemijske bolesti srca	Akutni koronarni sindrom (AMI*, angina pectoris, iznenadna smrt)	Ujutro
Hipertenzija	Jutarnji val	Ujutro
Moždani udar	Cerebralni infarkt	Ujutro
	Subarahnoidalno krvarenje	Popodne

\*AMI – akutni infarkt miokarda

malni cirkadijalni uzorak krvnog tlaka pokazuje dvije najveće vrijednosti tijekom dana, oko 9 sati ujutro i 19 sati navečer, dok blagi pad ima oko 15 sati. Smatra se da cirkadijalne varijacije u tonusu koronarnih žila i funkciji endotela imaju važnu ulogu u nastanku infarkta miokarda. Kako je infarkt miokarda velik medicinski stres, uzrokuje povećanje razine kortizola u plazmi.<sup>56</sup>

U akutnoj fazi infarkta miokarda faza cirkadijalnog sata u ishemičnom dijelu srca razlikuje se od neishemičnog dijela srca. Zbog te razlike u fazama sata, različite izražajnosti gena cirkadijalnog sata, može doći do aritmije. Gubitak sinkronizacije cirkadijalnog ritma između organa ili tkiva događa se češće nego što to očekujemo<sup>57</sup>

Cirkadijalna regulacija fizioloških procesa regulira se lokalno. Satovi perifernih tkiva kontroliraju tkivno specifičnu izražajnost<sup>23</sup>.

Pojavnost infarkta miokarda ima dva vrhunca tijekom dana. Najveća učestalost infarkta miokarda je tijekom jutra, a drugi vrhunac se javlja kasno noću<sup>62</sup>. Fiziološki razlozi postojanja dvaju vrhunaca pojavnosti infarkta miokarda jest da beta-blokatori sprječavaju povećanu aktivnost simpatikusa, koncentraciju katekolamina, frekvenciju srca, krvni tlak i nedostatak kisika u srcu<sup>59,63</sup>. Ishemija se javlja ujutro zbog povećane potražnje za kisikom, dok navečer nastaje zbog smanjenog koronarnog protoka krvi. Pojavnost infarkta miokarda ovisi o etničkom podrijetlu, pa se tako Britanci razlikuju po učestalosti infarkta od Azijata<sup>56</sup>. Na Mediteranu je najveća učestalost infarkta miokarda između podneva i ponoći, dok je kod Britanaca veća učestalost između ponoći i podneva<sup>64</sup>. Mnogobrojni čimbenici mogu utjecati na kasniju pojavnost infarkta na Mediteranu, kao što su broj sunčanih sati, nejednakost u prevalenciji rizičnih čimbenika za kardio-

vaskularne bolesti te navika popodnevnog odmora ili sieste<sup>65</sup>. Također je uočeno kako je učestalost infarkta miokarda veća zimi<sup>56</sup>.

S obzirom na to da je uočen određeni cirkadijalni uzorak nastanka simptoma infarkta, istražena je povezanost gena cirkadijalnog ritma s nastankom infarkta. Uloga molekularnog cirkadijalnog sata u djelovanju miokarda prvotno je istraživana na životinjskim modelima. Uočeno je da mutacije gena *Clock* cirkadijalnog ritma utječu na: frekvenciju srca, kontraktilnost miokarda, metabolizam energije, što sve skupa dovodi do ishemijske<sup>66,67</sup>. Nasuprot tome, varijacije gena *Per2* u miševa smanjuju težinu ozljede nakon infarkta miokarda, jer ne samo da smanjuju upalni odgovor, nego smanjuju apoptozu, potiču hipertrofiju kardiomiocita, te je na taj način očuvana funkcija srca<sup>67</sup>. Različite varijacije gena cirkadijalnog ritma povezane su s mnogim čimbenicima rizika za kardiovaskularne bolesti. Tako su varijacije gena *CLOCK* povezane s metaboličkim sindromom u ljudi, razvojem dijabetesa tipa 2, a neke i s nastankom moždanog udara<sup>66,68-70</sup>, dok su varijacije gena *CRY2* i *PER2* povezane s infarktom miokarda<sup>71</sup>. Izražajnost gena *CRY1* i *PER2* u masnom tkivu povezana je s metaboličkim sindromom u ljudi<sup>66,72</sup>. Metabolički sindrom predstavlja važan čimbenik rizika za kardiovaskularne bolesti, a tome pridonose zajednički patofiziološki procesi koji dovode do nastanka dijabetesa i kardiovaskularnih bolesti.<sup>47</sup> Aterosklerotske promjene krvnih žila u osoba s dijabetesom teže su nego kod osoba s urednom regulacijom glukoze<sup>73</sup>. Pokazano je da je rizik nastanka kardiovaskularnih bolesti kod osoba s dijabetesom dva do tri puta veći nego u zdravih osoba.<sup>74</sup> Osobe s dijabetesom obično imaju veći broj otkucaja srca u mirovanju i manju varija-

bilnost srčanog ritma tijekom dana nego osobe koje nemaju dijabetes, što uzrokuje nepotrebnu potrošnju kisika u miokardu u situaciji sa smanjenom nutritivnom opskrbom krvi. Biološke i epidemiološke studije predlažu izravnu povezanost načina života i metaboličkih poremećaja<sup>8</sup>, no genetička i biokemijska povezanost humanog cirkadijalnog ritma s metaboličkim poremećajima nije u potpunosti istražena. Iz svega navedenog jasna je važnost cirkadijalnog ritma u održavanju 'energetske' homeostaze i metabolizma.

Fenotipski elementi cirkadijalnog ritma, kao što su kronotip i dnevna pospanost, pod velikim su utjecajem gena cirkadijalnog ritma i utječu na dnevnu aktivnost svakog pojedinca.

Ovisno o budnosti i dnevnoj pospanosti tijekom dana, osobe je moguće svrstati u različite cirkadijalne fenotipove, odnosno kronotipove. Cirkadijalni obrazac fizičke aktivnosti i tjelesne temperature utječe na kronotip pojedine osobe<sup>2,75,76</sup>. Kronotip se procjenjuje na temelju upitnika za jutarnji-večernji tip (engl. *Morningness-Eveningness Questionnaire*) kojim se određuje je li osoba više jutarnji ili večernji tip.<sup>77,78</sup> Kronotip je ponašanje osobe na temelju unutaršnjeg, cirkadijalnog sata potaknuto signalima iz SCN-a o kojem ovisi hoće li ona biti jutarnji ili večernji tip. S kronotipom su povezani mnogi poremećaji spavanja, metaboličke i neurološke bolesti, tumori te preuranjeno starenje.

Genetička podloga kronotipa u populaciji istraživana je na ključnim genima cirkadijalnog ritma. Varijacije gena *CLOCK* povezane su s večernjim tipovima i odgođenim spavanjem<sup>79,80</sup>, dok su varijacije gena *PER1* i *PER2* povezane s jutarnjim prednostima<sup>77,81</sup>. Pokazano je da kronotip treba uključiti u buduća istraživanja kronokardiologije<sup>76,82</sup>, jer su mnoge kardiovaskularne bolesti povezane s cirkadijalnim ritmom<sup>57,70</sup>, te je njihova pojavnost ovisna o cirkadijalnom obrascu.

Dnevna pospanost mjera je poremećaja spavanja, odnosno mjera poremećaja samog cirkadijalnog ritma. Ispituje se pomoću Epworthove ljestvice pospanosti (ESS, engl. *Epworth Sleepiness Scale*)<sup>83</sup>, jer procjena dnevne pospanosti služi u procjeni rizika za sprječavanje sekundarnih kardiovaskularnih događaja<sup>84</sup>. Spavanje je važan modulator kardiovaskularnih, metaboličkih i imunoloških funkcija, te su poremećaji spavanja povezani s raznim vaskularnim posljedicama kao što su: infarkt, moždani

udar i vaskularna smrt<sup>85</sup>. Nedovoljna količina spavanja dovodi do poremećaja cirkadijalnog ritma te loše utječe na ponašanje koje uključuje prejedanje i smanjenu tjelesnu aktivnost<sup>86</sup>. Spavanje je svuda prisutan biološki imperativ koji je evolucijski konzerviran među vrstama. Dovoljna količina kontinuiranog i dubokog spavanja bez ometanja potrebna je za održavanje kognitivnih funkcija tijekom perioda budnosti, te za sprječavanje fizioloških promjena koje mogu imati štetne posljedice za zdravlje. Smanjena dužina spavanja i cirkadijalna desinkronizacija povezane su s dobivanjem na težini, pretilosti, dijabetesom, hipertenzijom i povećanom smrtnošću<sup>77</sup>, odnosno s rizičnim čimbenicima za kardiovaskularne bolesti.

## ZAKLJUČAK

Cirkadijalni ritam prilagođava fiziološke funkcije pojedinca na dnevnoj bazi. Dnevne varijacije fizioloških parametara u kardiovaskularnom sustavu održavaju kardiovaskularnu funkciju prema potrebama različitih aktivnosti tijekom dana. Ovaj podatak upućuje na to da bismo trebali znati ne samo kako, nego i kada liječiti bolesti srca, štoviše, ne samo simptomatski liječiti patološke promjene nego liječiti i nesimptomatske, ali potencijalno štetne promjene cirkadijalnog ritma.

Razumijevanje patofizioloških procesa uključenih u nastanak infarkta zahtijevaju dodatna istraživanja s procjenom kronotipa i drugih važnih elemenata cirkadijalnog ritma. U današnje doba personalizirane medicine znanje o cirkadijalnom ritmu (tj. o genetičkoj podlozi, kronotipu i dnevnoj pospanosti) pojedinačne osobe može biti vrlo važno za liječenje, te se može uključiti kao važna sastavnica dijagnostičkog procesa.

**Izjava o sukobu interesa:** autorica izjavljuje da ne postoji sukob interesa.

## LITERATURA

1. Guo YF, Stein PK. Circadian rhythm in the cardiovascular system: chronocardiology. *Am Hear J* 2003;145:779-86.
2. Roenneberg T, Wirz-Justice A, Mellow M. Life between Clocks: Daily Temporal Patterns of Human Chronotypes. *J Biol Rhythms* 2003;18:80-90.
3. Mendoza J. Circadian clocks: setting time by food. *J Neuroendocrinol* 2007;19:127-37.
4. Chen R, Seo DO, Bell E, von Gall C, Lee C. Strong resetting of the mammalian clock by constant light followed by constant darkness. *J Neurosci* 2008;28:11839-47.



5. Huang W, Ramsey KM, Marcheva B, Bass J. Circadian rhythms, sleep, and metabolism. *J Clin Invest* 2011;121:2133-41.
6. Mohawk JA, Green CB, Takahashi JS. Central and Peripheral Circadian Clocks in Mammals. *Annu Rev Neurosci* 2012;35:445-62.
7. Gibson EM, Williams WP, Kriegsfeld LJ. Aging in the circadian system: considerations for health, disease prevention and longevity. *Exp Gerontol* 2009;44:51-6.
8. Dibner C, Schibler U. Circadian timing of metabolism in animal models and humans. *J Intern Med* 2015;277:513-27.
9. Dominguez-Rodriguez A, Abreu-Gonzalez P, Sanchez-Sanchez JJ, Kaski JC, Reiter RJ. Melatonin and circadian biology in human cardiovascular disease. *J Pineal Res* 2010;49:14-22.
10. Karaganis S. Non-Ultradian Cardiac Rhythms: Circadian Regulation of the Heart. *In: Aspects of Pacemakers – Functions and Interactions in Cardiac and Non-Cardiac Indications.* Vonend O (ed). *Aspects of Pacemakers – Functions and Interactions in Cardiac and Non-Cardiac Indications.* InTech: InTech, 2011;67-88.
11. Poggiogalle E, Jamshed H, Peterson CM. Circadian regulation of glucose, lipid, and energy metabolism in humans. *Metabolism* 2018;84:11-27.
12. Eckel-Mahan K, Sassone-Corsi P. Metabolism and the Circadian Clock Converge. *Physiol Rev* 2013;93:107-35.
13. Roenneberg T, Kuehnle T, Juda M, Kantermann T, Allebrandt K, Gordijn M et al. Epidemiology of the human circadian clock. *Sleep Med Rev* 2007;11:429-38.
14. Griffett K, Burris TP. The mammalian clock and chronopharmacology. *Bioorg Med Chem Lett* 2013;23:1929-34.
15. Roenneberg T, Mewes M. The network of time: understanding the molecular circadian system. *Curr Biol* 2003;13:R198-207.
16. Konopka RJ, Benzer S. Clock mutants of *Drosophila melanogaster*. *PNAS* 1971;68:2112-6.
17. Ohkura N, Oishi K, Fukushima N, Kasamatsu M, Atsumi G-I, Ishida N et al. Circadian clock molecules CLOCK and CRYs modulate fibrinolytic activity by regulating the PAI-1 gene expression. *J Thromb Haemost* 2006;4:2478-85.
18. Turek FW. Circadian clocks: Not your grandfather's clock. *Science* 2016;354:992-3.
19. Antypa N, Mandelli L, Nearchou FA, Vaiopoulos C, Stefanis CN, Serretti A et al. The 3111T/C polymorphism interacts with stressful life events to influence patterns of sleep in females. *Chronobiol Int* 2012;29:891-7.
20. Kelleher FC, Rao A, Maguire A. Circadian molecular clocks and cancer. *Cancer Lett* 2014;342:9-18.
21. Langmesser S, Tallone T, Bordon A, Rusconi S, Albrecht U. Interaction of circadian clock proteins PER2 and CRY with BMAL1 and CLOCK. *BMC Mol Biol* 2008;9:41.
22. Ohdo S, Koyanagi S, Matsunaga N. Chronopharmacological strategies: Intra- and inter-individual variability of molecular clock. *Adv Drug Deliv Rev* 2010;62:885-97.
23. Partch CL, Green CB, Takahashi JS. Molecular architecture of the mammalian circadian clock. *Trends Cell Biol* 2014;24:90-9.
24. Takeda N, Maemura K. Cardiovascular disease, chronopharmacotherapy, and the molecular clock. *Adv Drug Deliv Rev* 2010;62:956-66.
25. Virag JAI, Lust RM. Circadian influences on myocardial infarction. *Front Physiol* 2014;5:422.
26. Kumar Jha, P Challet E, Kalsbeek A. Circadian rhythms in glucose and lipid metabolism in nocturnal and diurnal mammals. *Mol Cell Endocrinol* 2015;418:74-88.
27. Leu HB, Chung CM, Lin SJ, Chiang KM, Yang H-C, Ho HY et al. Association of circadian genes with diurnal blood pressure changes and non-dipper essential hypertension: a genetic association with young-onset hypertension. *Hypertens Res* 2015;38:155-62.
28. Gómez-Abellán P, Madrid JA, Ordovás JM, Garaulet M. Chronobiological aspects of obesity and metabolic syndrome. *Endocrinol Nutr* 2012;59:50-61.
29. Gale JE, Cox HI, Qian J, Block GD, Colwell CS, Matveyenko A V. Disruption of Circadian Rhythms Accelerates Development of Diabetes through Pancreatic Beta-Cell Loss and Dysfunction. *J Biol Rhythms* 2011;26:423-33.
30. Kovanen L, Saarikoski ST, Haukka J, Pirkola S, Aromaa A, Lönnqvist J et al. Circadian clock gene polymorphisms in alcohol use disorders and alcohol consumption. *Alcohol Alcohol* 2010;45:303-11.
31. Pedrazzoli M, Secolin R, Esteves LOB, Pereira DS, Koike BDV, Louzada FM, et al. Interactions of polymorphisms in different clock genes associated with circadian phenotypes in humans. *Genet Mol Biol* 2010;33:627-32.
32. Kovanen L, Donner K, Kaunisto M, Partonen T. CRY1, CRY2 and PRKCBP genetic variants in metabolic syndrome. *Hypertens Res* 2015;38:186-92.
33. Dashti HS, Smith CE, Lee YC, Parnell LD, Lai CQ, Arnett DK et al. CRY1 circadian gene variant interacts with carbohydrate intake for insulin resistance in two independent populations: Mediterranean and North American. *Chronobiol Int* 2014;31:660-7.
34. Young MW, Kay SA. Time zones: a comparative genetics of circadian clocks. *Nat Rev Genet* 2001;2:702-15.
35. Mongrain V, Cermakian N. Clock genes in health and diseases. *J Appl Biomed* 2009;7:15-33.
36. Cornelissen G. Metabolic Syndrome, Adiponectin, Sleep, and the Circadian System. *EBioMedicine* 2018; Forthcoming.
37. Crnko S, Cour M, Van Laake LW, Lecour S. Vasculature on the clock: Circadian rhythm and vascular dysfunction. *Vascul Pharmacol* 2018; Forthcoming.
38. World Health Organization [Internet]. Geneva: Global status report on noncommunicable diseases, 2014 [cited 2018 Feb 2]. Available from: <http://www.who.int/nmh/publications/ncd-status-report-2014/en/>.
39. World Health Organization [Internet]. Geneva: Noncommunicable diseases progress monitor, 2017 [cited 2018 Jul 9]. Available from: <http://www.who.int/nmh/publications/ncd-progress-monitor-2017/en/>.
40. Kralj V, Brkić Biloš I. Mortalitet i morbiditet od kardiovaskularnih bolesti. *Cardiol Croat* 2013;8:373-378.
41. Tengattini S, Reiter RJ, Tan D-X, Terron MP, Rodella LF, Rezzani R. Cardiovascular diseases: protective effects of melatonin. *J Pineal Res* 2008;44:16-25.
42. Kralj V. Kardiovaskularne bolesti. *Hrvat časopis za javno Zdr* 2011;7:1-5.
43. Hrabak Žerjavić V, Kralj V, Dika Ž, Jelaković B. Epidemiology of hypertension, stroke and myocardial infarction in Croatia. *Medix* 2010;16:102-7.
44. Matura LA. Gender and circadian effects of myocardial infarctions. *Clin Nurs Res* 2010;19:55-70.

45. Knutson KL. Sleep duration and cardiometabolic risk: a review of the epidemiologic evidence. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2010;24:731-43.
46. Morgan TM, Xiao L, Lyons P, Kassebaum B, Krumholz HM, Spertus JA. Investigation of 89 candidate gene variants for effects on all-cause mortality following acute coronary syndrome. *BMC Med Genet* 2008;9:66.
47. Prasai MJ, George JT, Scott EM. Molecular clocks, type 2 diabetes and cardiovascular disease. *Diabetes Vasc Dis Res* 2008;5:89-95.
48. Marcheva B, Ramsey KM, Buhr ED, Kobayashi Y, Su H, Ko CH et al. Disruption of the clock components CLOCK and BMAL1 leads to hypoinsulinaemia and diabetes. *Nature* 2010;466:627-31.
49. Thygesen K, Alpert JS, White HD. Universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2007;28:2525-38.
50. Domínguez-Rodríguez A, Abreu-González P, García MJ, Sanchez J, Marrero F, de Armas-Trujillo D. Decreased nocturnal melatonin levels during acute myocardial infarction. *J Pineal Res* 2002;33:248-52.
51. Klinkenberg LJJ, van Dijk JW, Tan FES, van Loon LJC, van Dieijen-Visser MP, Meex SJR. Circulating cardiac troponin T exhibits a diurnal rhythm. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:1788-95.
52. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD. Third universal definition of myocardial infarction. *Nat Rev Cardiol* 2012;9:620-33.
53. Saaby L, Poulsen TS, Hosbond S, Larsen TB, Pyndt Diederichsen AC, Hallas J et al. Classification of myocardial infarction: frequency and features of type 2 myocardial infarction. *Am J Med* 2013;126:789-97.
54. Alpert JS, Thygesen KA, White HD, Jaffe AS. Diagnostic and therapeutic implications of type 2 myocardial infarction: review and commentary. *Am J Med* 2014;127:105-8.
55. Erdmann J, Linsel-Nitschke P, Schunkert H. Genetic causes of myocardial infarction: new insights from genome-wide association studies. *Dtsch Arztebl Int* 2010;107:694-9.
56. Touitou Y, Bogdan A. Circadian and seasonal variations of physiological and biochemical determinants of acute myocardial infarction. *Biol Rhythm Res* 2007;38:169-79.
57. Takeda N, Maemura K. Circadian clock and vascular disease. *Hypertens Res* 2010;33:645-51.
58. Suzuki S, Ishii H, Ichimiya S, Kanashiro M, Watanabe J, Uchida Y et al. Impact of the circadian rhythm on microvascular function in patients with ST-elevation myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2013;168:4948-9.
59. Kanth R, Ittaman S, Rezkalla S. Circadian patterns of ST elevation myocardial infarction in the new millennium. *Clin Med Res* 2013;11:66-72.
60. Chong NW, Codd V, Chan D, Samani NJ. Circadian clock genes cause activation of the human PAI-1 gene promoter with 4G/5G allelic preference. *FEBS Lett* 2006;580:4469-72.
61. Tsimakouridze E, Alibhai F, Martino T. Therapeutic applications of circadian rhythms for the cardiovascular system. *Front Pharmacol* 2015;6:1-10.
62. Chowta K, Prijith P, Chowta M, Prabhu M. Circadian Pattern in the Onset of Acute Myocardial Infarction. *JL-ACM* 2006;7:206-10.
63. Sheikh M, Murshad N, Majid A, Abid A, Malik S, Mallick N. Influence of circadian variations on onset and in-hospital outcome of first acute myocardial infarction. *Pakistan Hear J* 2010;43:31-8.
64. Chan CM, Chen WL, Kuo HY, Huang CC, Shen YS, Choy CS et al. Circadian variation of acute myocardial infarction in young people. *Am J Emerg Med* 2012;30:1461-5.
65. López F, Lee KW, Marín F, Roldán V, Sogorb F, Caturla J et al. Are there ethnic differences in the circadian variation in onset of acute myocardial infarction? A comparison of 3 ethnic groups in Birmingham, UK and Alicante, Spain. *Int J Cardiol* 2005;100:151-4.
66. Scott EM. Circadian clocks, obesity and cardiometabolic function. *Diabetes, Obes Metab* 2015;17:84-9.
67. Virag JAI, Dries JL, Easton PR, Friesland AM, Deantonio JH, Chintalgattu V et al. Attenuation of myocardial injury in mice with functional deletion of the circadian rhythm gene *mPer2*. *Am J Physiol Hear Cric Physiol* 2010;198:H1088-95.
68. Scott EM, Carter AM, Grant PJ. Association between polymorphisms in the Clock gene, obesity and the metabolic syndrome in man. *Int J Obes* 2008;32:658-62.
69. Corella D, Asensio EM, Coltell O, Sorlí J V, Estruch R, Martínez-González MÁ et al. CLOCK gene variation is associated with incidence of type-2 diabetes and cardiovascular diseases in type-2 diabetic subjects: dietary modulation in the PREDIMED randomized trial. *Cardiovasc Diabetol* 2016;15:4.
70. Škrlec I. Varijabilnost gena cirkadijalnog ritma u osoba s infarktom miokarda. Osijek: Medicinski fakultet, 2018. PhD thesis.
71. Škrlec I, Milić J, Heffer M, Peterlin B, Wagner J. Genetic variations in circadian rhythm genes and susceptibility for myocardial infarction. *Genet Mol Biol* 2018;41:403-9.
72. Gómez-Abellán P, Hernández-Morante JJ, Luján JA, Madrid JA, Garaulet M. Clock genes are implicated in the human metabolic syndrome. *Int J Obes* 2008;32:121-8.
73. Paneni F, Beckman JA, Creager MA, Cosentino F. Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: part I. *Eur Heart J* 2013;34:2436-43.
74. Martín-Timón I, Sevillano-Collantes C, Segura-Galindo A, Del Cañizo-Gómez FJ. Type 2 diabetes and cardiovascular disease: Have all risk factors the same strength? *World J Diabetes* 2014;5:444-70.
75. Merikanto I, Lahti T, Puolijoki H, Vanhala M, Peltonen M, Laatikainen T et al. Associations of chronotype and sleep with cardiovascular diseases and type 2 diabetes. *Chronobiol Int* 2013;30:470-7.
76. Selvi Y, Smolensky MH, Boysan M, Aydin A, Besiroglu L, Atli A et al. Role of patient chronotype on circadian pattern of myocardial infarction: a pilot study. *Chronobiol Int* 2011;28:371-7.
77. Goel N, Basner M, Rao H, Dinges DF. Circadian rhythms, sleep deprivation, and human performance. *Prog Mol Biol Transl Sci* 2013;119:155-90.
78. Horne JA, Ostberg O. A self-assessment questionnaire to determine morningness-eveningness in human circadian rhythms. *Int J Chronobiol* 1976;4:97-110.
79. Mishima K, Tozawa T, Satoh K, Saitoh H, Mishima Y. The 3111T/C polymorphism of hClock is associated with evening preference and delayed sleep timing in a Japanese population sample. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2005;133B:101-4.

80. Benedetti F, Serretti A, Colombo C, Barbini B, Lorenzi C, Campori E et al. Influence of CLOCK gene polymorphism on circadian mood fluctuation and illness recurrence in bipolar depression. *Am J Med Genet Part B, Neuropsychiatr Genet* 2003;123B:23-6.
81. Allebrandt K V, Roenneberg T. The search for circadian clock components in humans: new perspectives for association studies. *Braz J Med Biol Res* 2008;41:716-21.
82. Vitale JA, Roveda E, Montaruli A, Galasso L, Weydahl A, Caumo A et al. Chronotype influences activity circadian rhythm and sleep: differences in sleep quality between weekdays and weekend. *Chronobiol Int* 2015;32:405-15.
83. Johns MW. A New Method for Measure Daytime Sleepiness: The Epworth Sleepiness Scale. *Sleep* 1991;14:540-5.
84. Clark A, Lange T, Hallqvist J, Jennum P, Rod NH. Sleep impairment and prognosis of acute myocardial infarction: a prospective cohort study. *Sleep* 2014;37:851-8.
85. Jain S, Namboodri KKN, Kumari S, Prabhakar S. Loss of circadian rhythm of blood pressure following acute stroke. *BMC Neurol* 2004;4:1.
86. Musiek ES, Holtzman DM. Mechanisms linking circadian clocks, sleep, and neurodegeneration. *Science* 2016;354:1004-8.