

## Ritmi circadiani e patologia cardiovascolare: prospettive cliniche

Benedetta Boari<sup>1</sup>, Raffaella Salmi<sup>2</sup>, Massimo Gallerani<sup>1</sup>, Roberto Manfredini<sup>3</sup>

**Riassunto.** La cronobiologia si occupa dello studio dei ritmi biologici. I ritmi biologici sono presenti negli organismi viventi a qualunque livello e, a seconda della lunghezza del loro ciclo, possono essere classificati in: a) ritmi circadiani (periodo di circa 24 ore), b) ultradiani (periodo inferiore alle 24 ore), c) infradiani (periodo superiore alle 24 ore). Il sistema cardiovascolare è organizzato in maniera temporale, e la maggior parte delle sue funzioni è caratterizzata da ritmi circadiani. Una importante serie di studi ha mostrato come l'insorgenza degli eventi acuti cardiovascolari non sia casuale, ma mostri andamenti temporali compatibili con variazioni sulla base dell'ora del giorno, giorno della settimana, o mese dell'anno. Un tale andamento temporale si spiega sia con la concomitante variabilità dei meccanismi fisiopatologici in grado di potere scatenare l'evento acuto, sia con i ritmi biologici dell'organismo. Questa rassegna è dedicata agli aspetti circadiani dell'insorgenza dell'ischemia miocardica e dell'infarto, ai meccanismi fisiopatologici sottostanti e alle possibili implicazioni in campo terapeutico.

**Parole chiave.** Cronobiologia, infarto del miocardio, patologie cardiovascolari, ritmi biologici, ritmi circadiani.

**Summary.** *Circadian rhythms and cardiovascular diseases: clinical perspectives.*

Chronobiology is a branch of biomedical sciences devoted to the study of biological rhythms. Biological rhythms exist at any level of living organisms and, according to their cycle length, may be divided into: a) circadian rhythms (period of approximately 24 hours), b) ultradian rhythms (period shorter than 24 hours), c) infradian rhythms (period longer than 24 hours). The cardiovascular system is organized according to an oscillatory pattern, and most cardiovascular functions exhibit circadian changes. Most evidence suggests that occurrence of cardiovascular events is not evenly distributed in time, but shows peculiar temporal patterns varying with time of the day, day of the week, and month of the year. These patterns coincide with the temporal variation in the (a) pathophysiological mechanisms that trigger cardiovascular events, and (b) physiological changes in the body rhythms. We will here briefly review the temporal aspects in occurrence of myocardial ischemia and infarction, as well as underlying triggering factors and possible applications in therapy.

**Key words.** Biological rhythms, cardiovascular diseases, chronobiology, circadian rhythms, myocardial infarction.

### Cronobiologia e ritmi biologici

La cronobiologia è quella branca delle discipline biomediche che si occupa dello studio dei cosiddetti ritmi biologici. I ritmi biologici, endogeni all'organismo e geneticamente determinati, esistono a qualsiasi livello degli organismi viventi. La maggior parte dei ritmi biologici ha un andamento sinusoidale, caratterizzato da un picco massimo (acrofase) ed uno minimo (nadir).

I ritmi vengono definiti sulla base della lunghezza del periodo (ad esempio, da un picco a quello successivo). Si utilizza il prefisso latino *circa* per via della lieve discrepanza esistente tra il periodo dei ritmi biologici e quello dei ritmi geofisici. Si parla allora di ritmi circadiani nel caso della durata approssimativa di circa 24 ore, di ritmi ultradiani (periodo inferiore alle 20 ore, es. frequenza cardiaca, frequenza respiratoria, ecc.) e di ritmi infradiani (periodo superiore alle 24 ore).

<sup>1</sup>Unità Operativa di Medicina Interna Ospedaliera, <sup>2</sup>Unità Operativa di Medicina ad Alta Rotazione, Azienda Ospedaliera-Universitaria S. Anna, Ferrara; <sup>3</sup>Unità Operativa di Medicina Interna, Ospedale del Delta, Azienda USL di Ferrara e Centro Malattie Vascolari, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università, Ferrara.  
*Pervenuto il 5 agosto 2006.*

Fra questi ultimi, i più importanti sono quelli circasettani (periodo della durata di circa 7 giorni), circamensili (circa 30 giorni, es. ciclo mestruale femminile) e circannuali (circa 12 mesi). I ritmi circadiani sono certamente quelli più studiati.

**L'apparato cardiovascolare** è anch'esso organizzato secondo uno schema temporale di tipo oscillatorio, e la maggior parte delle funzioni cardiovascolari rispetta un andamento circadiano.

Da una parte, il concetto di oscillazione ritmica prevede una ripetitività nel tempo di una determinata situazione. L'organizzazione ritmica delle funzioni cardiovascolari può quindi dare origine ad una particolare suscettibilità dell'individuo ad andare incontro, in certi momenti, ad eventi patologici. D'altra parte, anche i meccanismi sfavorevoli patologici presentano oscillazioni temporali tali da giustificare differenze precificabili nel tempo della loro capacità di fare precipitare una malattia nella sua condizione di acuzie.

Questi andamenti coincidono con le variazioni temporali dei (a) meccanismi fisiopatologici in grado di scatenare gli eventi cardiovascolari; (b) delle modificazioni fisiologiche nei ritmi biologici dell'organismo. Si tratta del cosiddetto **cronorischio**, ovvero di quella specifica finestra temporale in cui una serie di fattori o condizioni di rischio, ciascuna non in grado di raggiungere la soglia di pericolosità se presa singolarmente, proprio dalla concomitanza temporale acquisiscono una capacità scatenante (trigger) dell'evento acuto. In questa rassegna, l'attenzione verrà mirata agli aspetti circadiani delle patologie cardiovascolari.

### Variabilità circadiana degli eventi cardiovascolari

#### ISCHEMIA MIOCARDICA E INFARTO DEL MIOCARDIO

La patologia coronarica (coronary heart disease, o CHD per gli autori anglosassoni) rappresenta la prima causa di morte al mondo, essendo responsabile di circa 7 milioni di decessi l'anno. La CHD si manifesta allorquando le arterie coronarie non sono in grado di garantire un adeguato rifornimento di sangue (e quindi di O<sub>2</sub>) al miocardio, con la conseguenza di un deficit di ossigenazione che può condurre dalla ischemia reversibile fino alla necrosi del tessuto miocardio (infarto miocardio acuto = IMA).

È ormai noto da oltre venti anni che sia l'ischemia sia l'IMA presentano una evidente variabilità circadiana, caratterizzata da un picco principale al mattino, specialmente nelle prime ore dal risveglio e dalla ripresa delle attività fisiche e mentali.

Si calcola che il tasso di incidenza dell'IMA sia del 40% più alto la mattina rispetto agli altri periodi della giornata, e che tale cosiddetto "morning excess" (28% degli infarti, 22% delle morti cardiache improvvise) possa essere stimato in circa il 9% e 7%, rispettivamente. Rispetto alle altre ore della giornata, il rischio relativo di IMA al mattino è 1,4 e si innalza di tre volte nelle prime tre ore seguenti il risveglio, fascia oraria dove si verifica almeno il 25% degli eventi. Si è visto che questo andamento circadiano si mantiene assai simile indipendentemente da sesso, età, caratteristiche cliniche (malattia coronarica mono-, bi- o tri-vasale, infarto Q o non-Q, sede anatomica dell'infarto). Una importante eccezione viene, invece, rappresentata dai soggetti affetti da diabete mellito, che presentano una attenuazione, fino alla scomparsa, del picco mattutino, ed è come se

mantenessero una condizione di rischio elevata nell'arco delle intere 24 ore. Un recente studio su vasta scala ha mostrato come pazienti affetti da diabete di tipo 1 o 2 da oltre 5 anni presentavano una evidente attenuazione del picco mattutino dell'IMA, mentre quelli con diabete di tipo 2

diagnostico da meno di 5 anni avevano un andamento temporale molto simile ai soggetti non diabetici. È quindi verosimile che la durata del diabete e il relativo grado di gravità di una sottostante condizione di neuropatia siano alla base delle note anomalie circadiane dell'IMA nei soggetti diabetici.

#### ALTRI EVENTI CARDIOVASCOLARI

**Per una serie di eventi cardiovascolari è stata documentato un andamento circadiano (tabella 1, a pagina seguente).** Fra questi, ad esempio, l'ictus e la rottura/dissezione degli aneurismi dell'aorta.

**L'ictus** rappresenta il risultato finale di una serie di patologie, sia di tipo ischemico che emorragico, che interessano il sistema vascolare cerebrale, e tuttora rappresenta la seconda causa di morte e la prima causa di disabilità. Anche per l'ictus, sia ischemico che emorragico, una serie di studi ha confermato l'esistenza di una spiccata variabilità circadiana con picco principale al mattino. Si calcola che circa il 55% di tutti gli eventi ischemici, il 34% di quelli emorragici, e il 50% degli episodi ischemici transitori si verificano all'interno della fascia oraria mattutina. Anche per quanto riguarda la rottura/dissezione di aneurismi aortici, eventi acuti gravati da una elevatissima mortalità, è presente una evidente ritmicità circadiana, ancora una volta caratterizzata da un picco principale mattutino, sia per quanto riguarda l'aorta toracica che quella addominale.

Una notevole serie di evidenze è ormai alla base del concetto che l'insorgenza di molte patologie acute dell'apparato cardiovascolare non sia distribuito a caso nell'arco del tempo, ma presenti alcuni aspetti ritmici temporali variabili sulla base dell'ora del giorno, del giorno della settimana o del mese dell'anno.

Tabella 1. - Principali eventi cardiovascolari e fattori biochimico/emodinamici di cui è nota la variabilità circadiana.

| Eventi cardiovascolari  | Eventi emodinamici   | Fattori biochimici   |
|---|--|--|
| Angina silente<br>Angina stabile<br>Angina instabile<br>Aritmie ventricolari<br>Aritmie sopraventricolari<br>Arresto cardiaco<br>Edema polmonare cardiogeno<br>Embolia polmonare<br>Embolia arteriosa periferica<br>Ictus ischemico<br>Ictus emorragico<br>Emorragia subaracnoidea<br>Infarto acuto miocardico Q<br>Infarto acuto miocardico non-Q<br>Morte cardiaca improvvisa<br>Rottura/dissecazione degli aneurismi aortici | Frequenza cardiaca<br>Gittata cardiaca<br>Flusso coronarico<br>Pressione arteriosa<br>Pressione polmonare<br>Resistenze periferiche<br>Tono vasale<br>Tono coronarico<br>Funzione endoteliale<br>Stress ossidativo | Adrenalina-noradrenalina<br>Aldosterone<br>Renina<br>Prostaglandine<br>Serotonina<br>Aggregabilità piastrinica<br>Ematocrito<br>Viscosità<br>Colesterolo<br>Cortisolo<br>Coagulazione (PT, APTT)<br>Fibrinolisi (t-PA, PAI-1)<br>Omocisteina<br>Interleukina-6 |

**Variabilità circadiana dei fattori di rischio e delle condizioni scatenanti**

Il meccanismo fisiopatologico principale sotteso alla cardiopatia ischemica sta nell'alterato rapporto fra richiesta e disponibilità miocardica di ossigeno, e in questo ambito si può inquadrare il ruolo della variabilità circadiana di una serie di fattori (figura 1).

**AUMENTATA RICHIESTA MIOCARDICA DI OSSIGENO**

Al risveglio, con la ripresa delle attività fisiche e mentali, si assiste ad un incremento sia della frequenza cardiaca (FC) che della pressione arteriosa (PA). In effetti, nonostante il sonno notturno sia sempre stato considerato un periodo "protetto" nei confronti dell'ischemia miocardica, per via dei bassi valori di FC e PA che normalmente si registrano di notte, una eccezione va invece fatta per quanto riguarda la fase REM (la cosiddetta "fase del sogno") durante la quale l'attività del sistema nervoso simpatico aumenta ben oltre i livelli registrati in veglia, mentre i valori di pressione arteriosa e FC si stazionano ai livelli di stato di veglia. L'individuo in fase REM, pur trovandosi quindi in condizioni di sonno, è più "allertato" (per quanto riguarda il sistema simpatico) di quando è sveglio. Questo può spiegare perché l'esordio dei sintomi dell'IMA possa avvenire nel corso del sonno notturno. L'incremento mattutino dei livelli di PA è dovuto all'aumento sia dei livelli plasmatici di catecolamine, sia del tono vasale basale, oltre che al picco mattutino del cortisolo, ormone in grado di aumentare la sensibilità dei vasi epicardici allo stimolo vasocostrittorio.

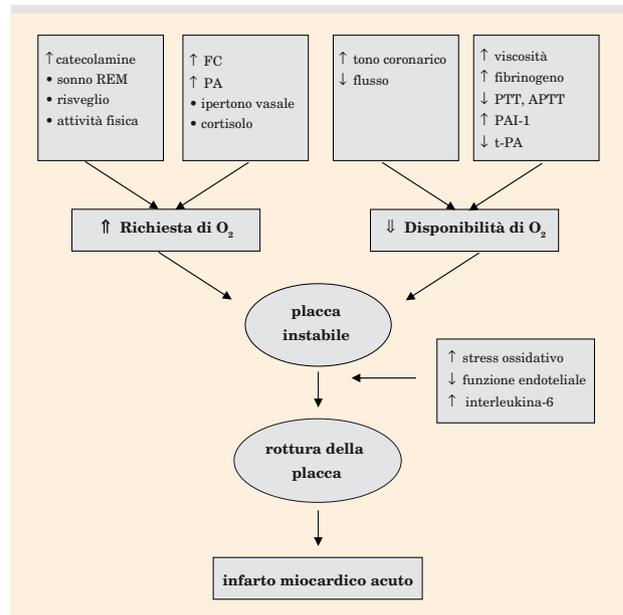


Figura 1. Rappresentazione schematica dei possibili meccanismi con cui svariati fattori di rischio concomitanti possono scatenare l'insorgenza dell'IMA nelle ore del mattino.

Abbreviazioni: REM = rapid eye movement; PTT = tempo di tromboplastina parziale (partial thromboplastin time); APTT = tempo di tromboplastina parziale attivata (activated partial thromboplastin time); PAI-1 = inibitore dell'attivatore del plasminogeno (plasminogen activator inhibitor-1); t-PA = attivatore tissutale del plasminogeno (tissue plasminogen activator)

**RIDOTTA DISPONIBILITÀ MIOCARDICA DI OSSIGENO**

Come si è detto, il tono coronarico a riposo è più elevato al mattino piuttosto che alla sera, e questo specialmente per via dell'ipertono  $\alpha$ -simpatico, oltre che dell'azione sensibilizzante del cortisolo. Ne consegue che le resistenze, a livello coronarico, sono elevate ed il flusso conseguentemente ridotto.

Inoltre, il tono vasomotorio di segmenti coronarici con disfunzione endoteliale è notevolmente incrementato al mattino, mentre ciò non si verifica in segmenti sani. Anche la funzione endoteliale è parallelamente attenuata al mattino e nel corso della notte si registra un incremento dello stress ossidativo. Inoltre, al mattino, è presente uno stato generale pro-infiammatorio, come documentato dal rilievo di un picco dell'interleukina-6.

Un altro importante fattore riguarda il complesso equilibrio circadiano fra coagulazione-fibrinolisi. Esiste infatti una variabilità circadiana in alcuni fattori della coagulazione orientata a favorire una tendenza pro-coagulativa nelle ore del mattino (incremento dei valori di fibrinogeno, riduzione del tempo di protrombina e protrombina attivata, aumento dell'aggregabilità e attività piastrinica).

Contemporaneamente a questa tendenza pro-trombotica mattutina, si osserva come la fibrinolisi sia ai livelli minimi. Esiste infatti una spiccata **variabilità circadiana per l'attività fibrinolitica**, caratterizzata da un andamento diametralmente opposto dell'attivatore tissutale del plasminogeno (t-PA) e del suo attivatore-inibitore (PAI-1), con variazioni fino al 250% nelle loro concentrazioni plasmatiche. È stato recentemente documentato un substrato genetico: l'aumento mattutino dei livelli di PAI-1 è più pronunciato nei soggetti omozigoti per l'allele 4G rispetto a quelli con altri genotipi, e la condizione di omozigosi per l'allele 4G è associata ad elevati livelli di PAI-1 solamente nelle ore del mattino.

### Biologia molecolare dei ritmi circadiani

Proprio il PAI-1 rappresenta il link per un breve *excursus* in tema di biologia molecolare dei ritmi circadiani, argomento che per complessità e importanza meriterebbe trattazione a sé e che sta fornendo più contributi sempre maggiori alle conoscenze in tema di patologia.

Ogni organismo, dai monocellulari all'uomo, adatta la propria attività a un ritmo circadiano. L'orologio biologico interno regola questa ritmicità e segnali provenienti dall'ambiente (es. ciclo luce-buio) sono in grado di sincronizzare il pacemaker circadiano.

Per quanto riguarda i mammiferi, l'orologio biologico è localizzato nel nucleo soprachiasmatico (NSC), che si trova all'interno dell'ipotalamo. Ma l'espressione circadiana dell'orologio biologico stesso e dei geni da esso controllati non si osserva solo nel NSC, bensì anche in numerosi tessuti periferici, con una specie di organizzazione gerarchica che vede il pacemaker centrale dirigere i vari oscillatori periferici. L'orologio biologico è composto da circuiti feedback di tipo trascrizione-traduzione. Molti di questi componenti appartengono alla famiglia di domini

trascrizionali definiti basic helix-loop-helix (bHLH/PAS), di cui fanno parte CLOCK, CYCLE e PERIOD (PER). Nei mammiferi, CLOCK e BMAL1, che rappresentano la controparte nei mammiferi del CYCLE del moscerino *Drosophila* (che ancora una volta è stato fondamentale nello studio genetico), inducono l'espressione genica di Per e di Cryptochrome (Cry). Le proteine PER e CRY, a loro volta, agiscono con meccanismo feed-back negativo attraverso la soppressione della trascrizione mediata da CLOCK:BMAL1. Un ulteriore fattore trascrizionale, denominato CLIF (cycle like factor) e assai simile al CYCLE della *Drosophila*, forma un eterodimero con CLOCK, che rappresenta la componente principale dell'orologio biologico. L'eterodimero CLOCK - CLIF opera una up-regolazione del gene Per-1. Allora, PER e CRY (che sono regolatori negativi nel processo feedback dell'orologio biologico), inibiscono l'attivazione del promoter Per-1 attraverso l'eterodimero CLOCK-CLIF. Con questo meccanismo di azione congiunta, l'eterodimero CLOCK-CLIF controlla l'orologio circadiano.



Questi studi stanno aprendo la via alla possibilità di un approccio di cronoterapia a livello genico di alcune patologie cardiovascolari.

Come si comprende, una complessa serie di meccanismi che si ripetono nel tempo, sulla base di circuiti feed-back, regola operazioni trascrizione-traduzione ciclica che spiegano la variabilità ritmica di determinati componenti biologici. In condizioni basali, ad esempio, il PAI-1 viene prodotto principalmente dalle cellule endoteliali e presenta la sua massima attività nelle prime ore del mattino. Nel topo (animale notturno, quindi con ritmi opposti a quelli dell'uomo), i livelli di mRNA per PAI-1 presentano un tipico andamento circadiano con il picco nelle ore serali. Anche se non si può escludere l'importanza di fattori umorali nella regolazione di PAI-1, è comunque dimostrato che pacemaker tissutali periferici posti a livello delle cellule endoteliali sono in grado, almeno in parte, di regolare direttamente l'espressione circadiana del gene di PAI-1. L'esistenza, nei mammiferi, di oscillatori locali a livello dei tessuti periferici aggiunge una ulteriore complessità al controllo dell'integrazione dei ritmi circadiani.

### Ritmi circadiani e possibili implicazioni nella terapia delle patologie cardiovascolari

Sembra quindi che l'organizzazione temporale ritmica delle funzioni cardiovascolari sia tale da non riuscire a garantire meccanismi di difesa altrettanto validi e complete in qualsiasi momento della giornata. In tali finestre temporali, si inserisce il concetto di **cronorischio** per aumentata frequenza di eventi sfavorevoli. A tutt'oggi, tuttavia, conosciamo ancora molto poco sulle eventuali implicazioni di tipo prognostico dei ritmi circadiani.

Alcuni studi avrebbero mostrato come l'insorgenza mattutina dell'IMA possa essere correlata ad una maggiore estensione dello stesso e come l'insorgenza pomeridiana invece si associa ad un rischio minore di aritmia ventricolare ed arresto cardiaco.

Recentemente, dati del nostro gruppo avrebbero associato alle ore del mattino anche una maggiore frequenza di **eventi fatali nell'infarto del miocardio**. Ove confermato, questo dato potrebbe aprire nuove implicazioni in tema di terapia. Da una parte, diversi studi hanno mostrato come le ore del mattino possano essere caratterizzate da una relativa resistenza ai farmaci trombolitici. Dall'altra, anche il trattamento con angioplastica primaria potrebbe presentare finestre temporali più o meno favorevoli. Alcune studi hanno infatti segnalato tassi di fallimento dell'angioplastica significativamente superiori ed anche una più elevata mortalità intraospedaliera nel caso che tale procedura venga eseguita nelle ore notturne. L'argomento, peraltro, è al momento attuale puramente speculativo. Oltre ai ritmi circadiani, molteplici fattori (stanchezza dell'operatore, deprivazione da sonno e riduzione delle performance mentali) possono infatti giocare un ruolo non secondario quando si analizzano casistiche statunitensi ove i carichi di lavoro (orario, giornaliero e settimanale) dei medici destano qualche preoccupazione.

Sappiamo attualmente che non tutti i farmaci antiipertensivi si comportano allo stesso modo in

caso di somministrazione, per esempio, mattutina o serale. In soggetti affetti da ipertensione dipper (ovvero caratterizzati dalla presenza del fisiologico calo notturno dei valori della PA), per esempio, la somministrazione serale di ACE-inibitori potenzia grandemente l'effetto di calo notturno. Ancora, i diuretici sono invece in grado di ripristinare il normale dip notturno della PA, così come certi calcio-antagonisti (isradipina, amlodipina) qualora siano assunti la sera. È anche vero che non tutti i farmaci antiipertensivi, anche quelli dotati di emivita farmacologicamente sufficiente a coprire l'arco delle 24 ore, sono poi in grado di coprire efficacemente le 24 ore. Recentemente, viene data dagli specialisti una crescente importanza al rialzo mat-

tutino della PA quale fattore di rischio cardiovascolare. Di fronte all'assunzione generalmente mattutina del farmaco antiipertensivo, non tutte le molecole proteggono dal rialzo della PA che si viene a verificare nelle primissime ore del mattino successivo, proprio quando la durata dell'azione farmacologica è ai suoi limiti. Un miglioramento dell'efficacia nel controllo dei valori pressori (ricordiamo che attualmente solo 1 iperteso su 2 sa di esserlo, che solo il 50% di questi si cura, e che solo il 50% di chi si cura lo fa in maniera efficace), grazie anche ad acquisizioni e considerazioni di tipo cronobiologico, potrebbe rappresentare un piccolo grande passo nei confronti della riduzione del rischio cardiovascolare.

**Il concetto di cronorischio può implicare che un determinato trattamento farmacologico sia più o meno efficace a seconda della fase temporale in cui viene somministrato (cronoterapia).**

tutino della PA quale fattore di rischio cardiovascolare. Di fronte all'assunzione generalmente mattutina del farmaco antiipertensivo, non tutte le molecole proteggono dal rialzo della PA che si viene a verificare nelle primissime ore del mattino successivo, proprio quando la durata dell'azione farmacologica è ai suoi limiti. Un miglioramento dell'efficacia nel controllo dei valori pressori (ricordiamo che attualmente solo 1 iperteso su 2 sa di esserlo, che solo il 50% di questi si cura, e che solo il 50% di chi si cura lo fa in maniera efficace), grazie anche ad acquisizioni e considerazioni di tipo cronobiologico, potrebbe rappresentare un piccolo grande passo nei confronti della riduzione del rischio cardiovascolare.

| In sintesi: i punti chiave   |  |
|--|--|
| <b>Ritmi circadiani e patologia cardiovascolare</b>  |  |
| OGGI   |  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Identificazione dei momenti temporali a maggior rischio di insorgenza di eventi cardiovascolari.</li> <li>• Approfondimento dei singoli fattori e/o condizioni di rischio sottostanti.</li> <li>• Approfondimento delle conoscenze sulla finestra ottimale di somministrazione dei vari farmaci (antiipertensivi, antiaggreganti, anticoagulanti, antilipidemici, ecc).</li> <li>• Approfondimento delle conoscenze in tema di genetica e meccanismi molecolari dei ritmi biologici.</li> </ul> |  |
| DOMANI   |  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Miglior controllo farmacologico dei fattori di rischio (es. rialzo pressorio mattutino, controllo del dip notturno).</li> <li>• Superamento del concetto di una terapia che sia sempre uguale e standardizzata (dosi e tempi di somministrazione) per tutti.</li> <li>• Terapia medica "temporizzata" e orientata al singolo paziente ("tailored chronotherapy"), al fine di aumentarne l'efficacia e ridurre eventuali effetti avversi.</li> <li>• Terapia genica.</li> </ul>                  |  |



## Bibliografia

1. Manfredini R, Boari B, Salmi R, Gallerani M. Recenti acquisizioni in Cronobiologia clinica. In: Negri M, ed. *Recentia in Medicina, Progressi II: Fisiopatologia e clinica – Diagnostica – Farmacoterapia*. Torino: UTET Scienze Mediche, tomo I°, 2005; 51-88.
2. Portaluppi F, Manfredini R, Fersini C. From a static to a dynamic concept of risk: the circadian epidemiology of cardiovascular events. *Chronobiol Int* 1999; 16: 33-49.
3. Stone PH. Triggering myocardial infarction. *N Engl J Med* 2004; 351: 1716-8.
4. Muller JE, Stone PH, Turi ZG, et al. Circadian variation in the frequency of onset of acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1985; 313: 1315-22.
5. Cohen MC, Rohtla KM, Lavery CE, et al. Meta-analysis of the morning excess of acute myocardial infarction and sudden death. *Am J Cardiol* 1997; 79: 1512-6.
6. Manfredini R, Gallerani M. Diabete, infarto miocardico e ritmi circadiani. *Medico & Metabolismo* 2000; 3/4: 151-3.
7. Manfredini R, Gallerani M, Portaluppi F, Salmi R, Fersini C. Chronobiological patterns of onset of acute cerebrovascular diseases. *Thromb Res* 1997; 88: 451-65.
8. Elliott WJ. Circadian variation in the time of stroke onset: a meta-analysis. *Stroke* 1998; 29: 992-6.
9. Casetta I, Granieri E, Portaluppi F, Manfredini R. Circadian variability in hemorrhagic stroke. *JAMA* 2002; 287: 1266-7.
10. Mehta HR, Manfredini R, Hassan F, et al. Chronobiological patterns of acute aortic dissection. *Circulation* 2002; 106: 1110-5.
11. Manfredini R, Boari B, Gallerani M et al. Chronobiology of rupture and dissection of aortic aneurysms. *J Vasc Surg* 2004; 40: 382-8.
12. Sassone-Corsi P. Molecular clocks: mastering time by gene regulation. *Nature* 1998; 392: 871-4.
13. Maemura K, Layne MD, Watanabe M, et al. Molecular mechanisms of morning onset of myocardial infarction. *Ann NY Acad Sci* 2001; 947: 398-402.
14. Manfredini R, Boari B, Bressan S, et al. Influence of circadian rhythm on mortality after myocardial infarction: data from a prospective cohort of emergency calls. *Am J Emerg Med* 2004; 22: 555-9.
15. Kurnik PB. Circadian variation in the efficacy of tissue type plasminogen activator. *Circulation* 1995; 91: 1341-6.
16. Henriques JPS, Haasdijk AP, Zijlstra F, et al. Outcome of primary angioplasty for acute myocardial infarction during routine duty hours versus during off-hours. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 2138-42.
17. Magid DJ, Wang Y, Herrin J, et al. Relationship between time of day, day of week, timeliness of reperfusion, and in-hospital mortality for patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction. *JAMA* 2005; 294: 803-12.
18. Manfredini R, Boari B. Impact of time to treatment on mortality after prehospital fibrinolysis or primary angioplasty (letter). *Circulation* 2004; 109: e219.
19. Lemmer B. The importance of circadian rhythms on drug response in hypertension and coronary heart disease –from mice and man. *Pharmacol Ther* 2006; 111: 629-51.
20. Kario K, Pickering TG, Umeda Y, et al. Morning surge in blood pressure as a predictor of silent and clinical cerebrovascular disease in elderly hypertensives: a prospective study. *Circulation* 2003; 107: 1401-6.

---

Indirizzo per la corrispondenza:

Dott. Roberto Manfredini

Ospedale del Delta

Unità Operativa di Medicina Interna

Via Valle Oppio, 2

Lagosanto (Ferrara)

E-mail: r.manfredini@ausl.fe.it - mfr@unife.it