

ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ ORIGINAL PAPER

Κιρκάδια διακύμανση ασθενών με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου στο τμήμα επειγόντων περιστατικών

ΣΚΟΠΟΣ Η διερεύνηση της επιρροής της κιρκάδιας ρυθμικότητας κατά την εκδήλωση του οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου (OEM) (ST-segment elevation myocardial infarction [STEMI], non-ST-segment elevation myocardial infarction [nSTEMI]). **ΥΛΙΚΟ-ΜΕΘΟΔΟΣ** Αναδρομική μελέτη 50 ασθενών, οι οποίοι προσήχθησαν στο τμήμα επειγόντων περιστατικών (ΤΕΠ) ιδιωτικής κλινικής της περιοχής των Αθηνών το 2021 με συμπτώματα θωρακικού άλγους. Οι ασθενείς διαγνώστηκαν με έναν από τους δύο τύπους OEM, σύμφωνα με τις τιμές τροπονίνης, CKMB, CPK και την απεικόνιση του ηλεκτροκαρδιογραφήματος (ΗΚΓ). **ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ** Το δείγμα αποτέλεσαν 43 άνδρες (86%) και 7 γυναίκες (14%). Ως προς την ώρα έναρξης των συμπτωμάτων, το 60% των ασθενών (n=30) αισθάνθηκαν καρδιακό άλγος στο χρονικό διάστημα 06:00–11:59, το 16% (n=8) στο διάστημα 12:00–17:59, το 22% (n=11) στο διάστημα 18:00–23:59 και το 2% (n=1) στο διάστημα 00:00–05:59. Ο μέσος όρος της χρονικής διάρκειας που παρήλθε από την έναρξη των συμπτωμάτων OEM μέχρι την άφιξη στο ΤΕΠ ήταν 5,5 ώρες (μέση τιμή [MT]=5,51). Οι τιμές του aPTT, της HS TroP και του INR ήταν αυξημένες στους νοσούντες με OEM τύπου STEMI συγκριτικά με τους νοσούντες με OEM τύπου nSTEMI (p<0,05). Η συστολική αρτηριακή πίεση (ΣΑΠ) (p=0,008) και η διαστολική αρτηριακή πίεση (ΔΑΠ) (p=0,009) ήταν αυξημένες, ενώ η θερμοκρασία έτεινε να είναι χαμηλότερη (p=0,093) στους ασθενείς με OEM τύπου STEMI έναντι των ασθενών με OEM τύπου nSTEMI. **ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ** Το OEM εμφανίζει μια περιοδικότητα ως προς την ώρα έναρξης των συμπτωμάτων. Οι βιοδείκτες και τα ζωτικά σημεία παρουσιάζουν διαφορές ανάλογα με τον τύπο του OEM (STEMI – nSTEMI), ενώ το ιατρικό ιστορικό των ασθενών έχει σημασία ως προς τον χρόνο άφιξης τους στα ΤΕΠ.

Το έμφραγμα του μυοκαρδίου αποτελεί τον υποκείμενο παθογενετικό μηχανισμό πολλών κλινικών εκδηλώσεων της καρδιαγγειακής νόσου, όπως είναι για παράδειγμα, το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου (OEM).¹ Το OEM μπορεί να ακολουθήσει την κιρκάδια ρυθμικότητα.² Πιστεύεται ότι το OEM ενεργοποιείται από διάφορους μηχανισμούς, όπως η αύξηση κατά τις πρωινές ώρες της αρτηριακής πίεσης και των καρδιακών σφύξεων.³ Η δραστηριότητα του συμπαθητικού νευρικού συστήματος και των αγγειοσυσπαστικών ορμονών, η προθρομβωτική τάση, η συσσώρευση των αιμοπεταλίων και το ιξώδες του πλάσματος διαδραματίζουν επίσης καθοριστικό ρόλο.⁴ Κάθε μια από τις προαναφερόμενες μεταβλητές παρουσιάζουν κιρκάδια ρυθμικότητα συγχρονισμένη με το 24ωρο μοτίβο του συμβάντος ισχαιμίας.²

Πολλοί παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί εμφανίζουν αυξημένη ένταση τις πρωινές ώρες, όπου από μόνοι τους ή σε συνδυασμό αντιπροσωπεύουν την πρωινή αύξηση των εκδηλώσεων της καρδιακής νόσου.⁵ Η στεφανιαία αθηροσκληρωτική πλάκα εκτίθεται σε έναν αριθμό συστηματικών φυσιολογικών διαδικασιών που μπορεί να προκαλέσουν την έναρξη της νόσου.⁶ Η απότομη αύξηση της αρτηριακής πίεσης, η οποία συνοδεύεται από αύξηση των καρδιακών παλμών, πιθανόν να προκαλέσει διάσπαση της πλάκας.⁶ Αύξηση του τόνου στις στεφανιαίες αρτηρίες κατά τις πρωινές ώρες ενδέχεται να επιδεινώσει τη μείωση της ροής αίματος σε περίπτωση ύπαρξης στένωσης.⁷ Η αυξημένη θρομβωτική τάση σε συνδυασμό με τη μειωμένη ινωδολυτική δραστηριότητα το πρωί μπορεί να αυξήσει την πιθανότητα απόφραξης του στεφανιαίου αυλού από έναν

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2026, 43(3):348–355
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2026, 43(3):348–355

Ε. Δελημανώλη,¹
Ι. Ηλιοπούλου,¹
Ν. Φώτος,¹
Θ. Κατσούλας,¹
Α. Κορομπέλη^{1,2}

¹Τμήμα Νοσηλευτικής, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα

²Πανεπιστημιακή Μονάδα Εντατικής Θεραπείας, Γενικό Ογκολογικό Νοσοκομείο Κηφισιάς «Οι Άγιοι Ανάργυροι», Σχολή Επιστημών Υγείας, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Κηφισιά

Circadian rhythmicity at acute myocardial infarction patients hospitalized in the emergency department

Abstract at the end of the article

Λέξεις ευρετηρίου

Κιρκάδιο ρυθμικό
nSTEMI
Οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου
STEMI
Τμήμα επειγόντων περιστατικών

Υποβλήθηκε 23.1.2025
Εγκρίθηκε 12.4.2025

θρόμβο.⁸ Παραμένει ασαφής ο βαθμός στον οποίο η 24ωρη περιοδικότητα έναρξης της νόσου είναι αποτέλεσμα του ενδογενούς κirkάδιου ρυθμού ή του ημερήσιου κύκλου ανάπαυσης/δραστηριότητας.⁹

Ένας μεγάλος αριθμός μελετών έχουν τεκμηριώσει ότι η πιθανότητα έναρξης του OEM είναι χαμηλότερη κατά τη διάρκεια του πρώτου μέρους της νύκτας, αυξάνεται κατά το δεύτερο μέρος και παρουσιάζει υψηλότερο ποσοστό κατά τη διάρκεια των πρώτων ωρών της ημερήσιας δραστηριότητας, από τις 06:00 π.μ. μέχρι το μεσημέρι.¹⁰ Επί πλέον, η συχνότητα εμφάνισης OEM είναι αυξημένη τις τέσσερις πρώτες ώρες μετά την αφύπνιση και την έναρξη της δραστηριότητας.¹⁰ Ωστόσο, μελέτες σε εργαζόμενους με κυκλικά ωράρια εργασίας και σε «βραδινούς» τύπους (night owls), στους οποίους έχει αντιστραφεί η ρουτίνα ύπνου-αφύπνισης, υποδεικνύουν τη συσχέτιση του OEM με την αφύπνιση-διέγερση και όχι με τη χρονική στιγμή του συμβάντος.¹¹ Διαφορετική εικόνα της χρονικής στιγμής έναρξης του OEM αναφέρεται και σε μελέτες σε ομάδες ασθενών με ιστορικό καπνίσματος, σακχαρώδους διαβήτη ή αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, αναιρώντας την άποψη της πρωινής αιχμής εμφάνισης του OEM.¹²⁻¹⁴

Η αναγνώριση της σημασίας των κirkάδιων ρυθμών στην καρδιαγγειακή φυσιολογία και η συμμετοχή τους στα 24ωρα πρότυπα της καρδιαγγειακής νόσου έχει οδηγήσει σε μια ανανεωμένη επιστημονικού ενδιαφέροντος χρονοβιολογία. Ο χρόνος χορήγησης διαφόρων φαρμάκων σε σχέση με τους κirkάδιους ρυθμούς που χρησιμοποιούνται στη διαχείριση της καρδιαγγειακής νόσου μπορεί να επηρεάσει, μερικές φορές δραματικά, τη φαρμακοκινητική τους (pharmacokinetics, PK) και τη φαρμακοδυναμική τους (pharmacodynamics, PD).¹⁵ Η έρευνα της χρονικής διάρθρωσης των μηχανισμών των καρδιαγγειακών ρυθμών είναι ένα απαραίτητο πρώτο βήμα για την κατανόηση των κλινικών επιπτώσεών τους, ιδίως σε σχέση με τον κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου και τον έλεγχο των θεραπευτικών παρεμβάσεων.⁹ Οι περιοδικές μεταβολές σε εξωτερικά ερεθίσματα και οι απαιτήσεις κατά τη σωματική και την πνευματική δραστηριότητα, το άγχος και η ενδογενής ρυθμικότητα συνιστούν τους κύριους παράγοντες της καρδιαγγειακής παθοφυσιολογίας, χωρίς να μπορεί να διαχωριστεί σαφώς η συνεισφορά της καθημίας από τις προαναφερθείσες μεταβλητές.¹⁶

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Δείγμα μελέτης

Στη μελέτη συμμετείχαν 50 ασθενείς (n=50) οι οποίοι υπέστησαν OEM και λίγες ώρες αργότερα επισκέφθηκαν για ιατρική

συνδρομή το τμήμα επειγόντων περιστατικών (ΤΕΠ) ιδιωτικής κλινικής της περιοχής των Αθηνών, το 2021. Η επιβεβαίωση του εμφράγματος πραγματοποιήθηκε μέσω της λήψης ιστορικού και της διενέργειας διαγνωστικών και απεικονιστικών εξετάσεων (λήψη ηλεκτροκαρδιογραφήματος [ΗΚΓ], υπολογισμός επιπέδων τροπονίνης στο αίμα, υπερηχογράφημα καρδιάς κ.ά.) σε συνεργασία με τον εφημερεύοντα καρδιολόγο. Σκοπός της μελέτης ήταν η ανάδειξη ύπαρξης κirkάδιας ρυθμικότητας κατά την πρόκληση του OEM και ο υπολογισμός των συσχετίσεων των επί μέρους μεταβλητών που προκύπτουν από τους τύπους του εμφράγματος (ST-segment elevation myocardial infarction [STEMI], non-ST-segment elevation myocardial infarction [nSTEMI]). Η δειγματοληψία ήταν ευκολία, καθώς επιλέχθηκαν άτομα που πληρούσαν τα κριτήρια της έρευνας (ενήλικοι ασθενείς με σημεία και συμπτώματα STEMI και nSTEMI εμφράγματος του μυοκαρδίου). Στους ασθενείς δεν πραγματοποιήθηκε οποιαδήποτε παρεμβατική πράξη, καθώς ελέγχθηκαν τα ζωτικά τους σημεία και οι βιοδείκτες στο πλαίσιο της καθιερωμένης κλινικής εξέτασης. Σε κάθε περίπτωση τηρήθηκε η Διακήρυξη του Helsinki (1975),¹⁷ ενώ για τη διεξαγωγή της μελέτης παραχωρήθηκε ειδική άδεια από την Επιτροπή Ηθικής και Δεοντολογίας του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών και από το προαναφερόμενο ιδιωτικό νοσηλευτήριο.

Στατιστική ανάλυση

Στην παρούσα έρευνα πραγματοποιήθηκε περιγραφική στατιστική ανάλυση των μεταβλητών της έρευνας και στη συνέχεια διενεργήθηκε έλεγχος χ^2 καλής προσαρμογής για κάθε δείγμα (ασθενών με STEMI, ασθενών με nSTEMI OEM) προκειμένου να εξεταστεί εάν υπερέχει κάποιο χρονικό διάστημα κατά το οποίο αρχίζουν τα συμπτώματα εμφράγματος. Κατόπιν, εφαρμόστηκε έλεγχος ανεξαρτησίας χ^2 για τη συσχέτιση του φύλου με την ώρα έναρξης των συμπτωμάτων, ενώ στη συνέχεια συντελέστηκαν έλεγχοι Mann-Whitney δύο ανεξάρτητων δειγμάτων για να διερευνηθούν διαφορές μεταξύ του τύπου του OEM και διαφόρων μεταβλητών της έρευνας. Τέλος, πραγματοποιήθηκαν συσχετίσεις με τον συντελεστή συσχέτισης Spearman's rho για να μελετηθούν οι σχέσεις μεταξύ των διαφόρων μεταβλητών της έρευνας.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Το δείγμα αποτέλεσαν 43 άνδρες (86%) και 7 γυναίκες (14%). Η ηλικία των συμμετεχόντων κυμάνθηκε από 41–92 ετών, με μέση ηλικία συνολικά τα 67 έτη (μέση=67,02). Τα υψηλότερα ποσοστά OEM εμφανίστηκαν στην ηλικιακή ομάδα των 60–69 ετών (n=17, ποσοστό 34%), ενώ ακολούθησαν τα ποσοστά της ηλικιακής κατηγορίας των 50–59 (n=9, ποσοστό 18%) και των 70–79 ετών (n=9, ποσοστό 18%).

Από τους συμμετέχοντες, 39 ασθενείς (ποσοστό 78%) διαγνώστηκαν με OEM τύπου nSTEMI, ενώ οι υπόλοιποι 11 ασθενείς (ποσοστό 22%) διαγνώστηκαν με OEM τύπου STEMI. Ως προς την ώρα έναρξης των συμπτωμάτων, το 60% των ασθενών (n=30) αισθάνθηκαν καρδιακό άλγος στο

χρονικό διάστημα 06:00–11:59, το 16% (n=8) στο διάστημα 12:00–17:59, το 22% (n=11) στο διάστημα 18:00–23:59 και το 2% (n=1) στο διάστημα 00:00–05:59. Αναφορικά με τη φαρμακευτική αγωγή που λάμβαναν οι ασθενείς κατά τον χρόνο άφιξής τους στο ΤΕΠ, το 34% (n=17) λάμβανε αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα, το 74% (n=37) αντιυπερτασικά, το 60% (n=30) υπολιπιδαιμικά και το 60% (n=30) β-αναστολείς. Τέλος, το 72% (n=36) είχε διαγνωστεί με αρτηριακή υπέρταση, το 60% (n=30) με δυσλιπιδαιμία, το 4% (n=2) με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια (ΧΝΑ), το 26% (n=13) με σακχαρώδη διαβήτη και το 14% (n=7) με χρόνια αναπνευστική ανεπάρκεια (ΧΑΑ) (πίν. 1).

Η μέση χρονική διάρκεια από την έναρξη των συμπτωμάτων OEM μέχρι την άφιξη στο ΤΕΠ ήταν 5,5 ώρες (μέση τιμή [ΜΤ]=5,51), η μέση τιμή της συστολικής αρτηριακής πίεσης (ΣΑΠ) 158 mm/Hg και η μέση καρδιακή συχνότητα 109 παλμοί/min.

Όσον αφορά στην ώρα έναρξης των συμπτωμάτων, διεξήχθη ο έλεγχος χ^2 καλής προσαρμογής ενός δείγματος της μεταβλητής «ώρα έναρξης συμπτωμάτων» για να μελετήσουμε εάν υπερτερεί κάποιο χρονικό διάστημα έναρξης συμπτωμάτων μέσα στο 24ωρο σε σχέση με τα υπόλοιπα. Από την ανάλυση διαπιστώθηκε ότι υφίσταται ισχυρή στα-

Πίνακας 1. Τύπος οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου (OEM), ώρα έναρξης συμπτωμάτων, φαρμακευτική αγωγή, υποκείμενα νοσήματα (n=50).

Μεταβλητές	Απόλυτη τιμή	(%)
<i>Τύπος OEM</i>		
STEMI	11	22
nSTEMI	39	78
<i>Ωρα έναρξης συμπτωμάτων</i>		
06:00–11:59	30	60
12:00–17:59	8	16
18:00–23:59	11	22
00:00–05:59	1	2
<i>Φαρμακευτική αγωγή</i>		
Αντιαιμοπεταλιακά	17	34
Αντιυπερτασικά	37	74
Υπολιπιδαιμικά	30	60
β-αναστολείς	30	60
<i>Υποκείμενα νοσήματα</i>		
Αρτηριακή πίεση	36	72
Δυσλιπιδαιμία	30	60
Σακχαρώδης διαβήτης	2	4
ΧΑΑ	7	14

ΧΑΑ: Χρόνια αναπνευστική ανεπάρκεια

τιστική διαφορά μεταξύ των κατηγοριών της μεταβλητής «ώρα έναρξης συμπτωμάτων» ($\chi^2=36,880$, $df=3$, $p=0,000$), που σημαίνει ότι τα πρώτα συμπτώματα καρδιακού άλγους στους εμφραγματίες παρατηρούνται κυρίως τις πρωινές ώρες κατά το χρονικό διάστημα 06:00–11:59.

Προκειμένου να ανιχνευτεί εάν υπάρχει σχέση μεταξύ της «ώρας έναρξης των συμπτωμάτων» OEM και του «φύλου των νοσούντων» διενεργήθηκε ο έλεγχος ανεξαρτησίας χ^2 για κατηγορικές μεταβλητές. Μελετώντας τα αποτελέσματα διαφάνηκε ότι έχουν παραβιαστεί και οι δύο κανόνες υπολογισμού του ελέγχου εξ αιτίας του μικρού αριθμού των υποκειμένων σε κάθε κελί. Συνεπώς, από τον έλεγχο δεν συμπεραίνεται εάν υπάρχει σχέση μεταξύ της ώρας έναρξης των πρώτων συμπτωμάτων και του φύλου των υποκειμένων ($\chi^2=36,880$, $df=3$, $p=0,379$, $V=0,248$, $p=0,379$).

Επί πλέον, πραγματοποιήθηκε ο μη παραμετρικός έλεγχος Mann-Whitney για τη διερεύνηση διαφορών μεταξύ του τύπου του OEM και της ώρας προσέλευσης στα ΤΕΠ, του τύπου του OEM και των βιοδεικτών των ασθενών, του τύπου του OEM και των ζωτικών σημείων των εμφραγματιών. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα, φάνηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των ατόμων με εμφραγμα τύπου STEMI και εκείνων με τύπο nSTEMI, που υποδεικνύει ότι οι nSTEMI εμφραγματίες προσέρχονται στατιστικώς σημαντικά αργότερα στα ΤΕΠ για νοσηλεία μετά την έναρξη των συμπτωμάτων τους σε σχέση με τους STEMI ασθενείς (πίν. 2).

Από τις αναλύσεις διαπιστώθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στους δείκτες αιματολογικών εξετάσεων του ενεργοποιημένου χρόνου μερικής θρομβοπλαστίνης (aPTT) και της υψηλής ευαισθησίας τροπονίνης (HS Trop), καθώς και μια τάση προς στατιστική διαφορά του διεθνούς κανονικοποιημένου πηλίκου (INR) μεταξύ των δύο τύπων εμφραγματιών. Αυτό σημαίνει ότι οι τιμές του aPTT και της HS Trop ήταν αυξημένες στους νοσούντες με OEM τύπου STEMI συγκριτικά με τους νοσούντες με OEM τύπου nSTEMI, ενώ υπήρχε η τάση οι τιμές του INR να είναι υψηλότερες στους πρώτους (πίν. 3).

Ως προς τα ζωτικά σημεία, παρατηρήθηκαν στατιστικά

Πίνακας 2. Έλεγχος Mann-Whitney για διαφορές μεταξύ του τύπου του οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου (OEM) και της ώρας προσέλευσης στα τμήματα επειγόντων περιστατικών (ΤΕΠ) (n=50).

	Τύπος OEM				Mann-Whitney U	Significance (2-tailed)
	STEMI		nSTEMI			
	N ₁	Mean Rank	N ₂	Mean Rank		
Ωρα άφιξης στα ΤΕΠ	11	14,82	39	28,51	97,000	0,006

σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο τύπων εμφραγμάτων στις τιμές της ΣΑΠ και της διαστολικής αρτηριακής πίεσης (ΔΑΠ), καθώς και μια πολύ αδύναμη τάση προς διαφορά στη θερμοκρασία. Συνεπώς, η ΣΑΠ και η ΔΑΠ ήταν αυξημένες, ενώ η θερμοκρασία έτεινε να είναι χαμηλότερη στους ασθενείς με OEM τύπου STEMI σε σχέση με τους ασθενείς με OEM τύπου nSTEMI (πίν. 4).

Ακολούθησε ο μη παραμετρικός έλεγχος Mann-Whitney για την ανίχνευση στατιστικών διαφορών ασθενών με διάγνωση ή όχι αρτηριακής υπέρτασης, δυσλιπιδαιμίας, ΧΝΑ, σακχαρώδους διαβήτη και ΧΑΑ, καθώς και της ώρας προσέλευσής τους στα ΤΕΠ. Δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ υπερτασικών και μη ασθενών ως προς την ώρα που προσήλθαν στα ΤΕΠ. Διαπιστώθηκε μια αδύναμη τάση προς διαφορά μεταξύ ασθενών με και χωρίς δυσλιπιδαιμία αναφορικά με τη χρονική διάρκεια από την έναρξη των συμπτωμάτων OEM μέχρι την άφιξη στο ΤΕΠ, υποδηλώνοντας ότι οι ασθενείς χωρίς δυσλιπιδαιμία έχουν την τάση να καθυστερούν περισσότερο να προσέλθουν στα ΤΕΠ για ιατρική φροντίδα σε σύγκριση με εκείνους που έχουν διάγνωση δυσλιπιδαιμία (πίν. 5). Δεν σημειώθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ νεφροπαθών και μη ασθενών ως προς την ώρα που προσήλθαν στα ΤΕΠ, ενώ καταγράφηκε μια τάση προς στατιστική διαφορά μεταξύ ασθενών με και χωρίς σακχαρώδη διαβήτη αναφορικά με

Πίνακας 3. Έλεγχος Mann-Whitney για διαφορές μεταξύ του τύπου του οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου (OEM) και των βιοδεικτών (n=50).

Βιοδείκτες	Τύπος OEM				Mann-Whitney U	Significance (2-tailed)
	STEMI		nSTEMI			
	N ₁	Mean Rank	N ₂	Mean Rank		
Αιμοπετάλια	11	21,45	39	26,64	170,000	0,297
INR	11	32,68	39	23,47	135,500	0,064
aPTT	11	36,23	39	22,47	96,500	0,006
HS Trop	11	41,73	39	20,92	36,000	0,000
CKMB	11	30,82	39	24,00	156,000	0,170
CPK	11	28,55	39	24,64	181,000	0,433

Πίνακας 4. Έλεγχος Mann-Whitney για διαφορές μεταξύ του τύπου του οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου (OEM) και των ζωτικών σημείων (n=50).

Ζωτικά σημεία	Τύπος OEM				Mann-Whitney U	Significance (2-tailed)
	STEMI		nSTEMI			
	N ₁	Mean Rank	N ₂	Mean Rank		
Αρτηριακή πίεση συστολική	11	35,86	39	22,58	100,500	0,008
Αρτηριακή πίεση διαστολική	11	35,64	39	22,64	103,000	0,009
Θερμοκρασία	11	19,00	39	27,33	143,000	0,093
Σφύξεις	11	27,50	39	24,94	192,500	0,606

την ώρα προσέλευσής τους στα ΤΕΠ, αναδεικνύοντας ότι οι διαβητικοί ασθενείς έχουν την τάση να προσέρχονται πιο άμεσα στα ΤΕΠ συγκριτικά με τους εμφραγματίες ασθενείς χωρίς διαβήτη (πίν. 6). Τέλος, παρουσιάστηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ ασθενών με και χωρίς ΧΑΑ ως προς την ώρα έλευσής τους στα ΤΕΠ, υποδηλώνοντας ότι οι ασθενείς με ΧΑΑ καταφθάνουν στα ΤΕΠ ταχύτερα σε σχέση με τους ασθενείς χωρίς ΧΑΑ (πίν. 7).

Παρακάτω καταγράφονται τα αποτελέσματα των συσχετίσεων μεταξύ των μεταβλητών «χρονική διάρκεια από την έναρξη των συμπτωμάτων OEM μέχρι την άφιξη στο ΤΕΠ», «ηλικία», «βιοδείκτες» και «ζωτικά σημεία» με τον συσχετιστή συσχέτισης Spearman's rho. Παρατηρήθηκε ότι η χρονική διάρκεια από την έναρξη των συμπτωμάτων OEM μέχρι την άφιξη στο ΤΕΠ συσχετίστηκε σημαντικά αρνητικά με την ηλικία (rho=-0,561, p=0,000, διπλής κατεύθυνσης) και θετικά με τα αιμοπετάλια (rho=0,297, p=0,036, διπλής κατεύθυνσης). Οι εν λόγω τιμές έδειξαν ότι όσοι προσέρχονταν

Πίνακας 5. Έλεγχος Mann-Whitney για διαφορές μεταξύ ύπαρξης δυσλιπιδαιμίας και της ώρας άφιξης στα τμήματα επείγοντων περιστατικών (ΤΕΠ) (n=50).

	Δυσλιπιδαιμία				Mann-Whitney U	Significance (2-tailed)
	Ναι		Όχι			
	N ₁	Mean Rank	N ₂	Mean Rank		
Ώρα άφιξης στα ΤΕΠ	30	22,65	20	29,78	214,500	0,090

Πίνακας 6. Έλεγχος Mann-Whitney για διαφορές μεταξύ ύπαρξης σακχαρώδους διαβήτη και της ώρας άφιξης στα τμήματα επείγοντων περιστατικών (ΤΕΠ) (n=50).

	Σακχαρώδης διαβήτης				Mann-Whitney U	Significance (2-tailed)
	Ναι		Όχι			
	N ₁	Mean Rank	N ₂	Mean Rank		
Ώρα άφιξης στα ΤΕΠ	13	18,96	37	27,80	155,500	0,060

Πίνακας 7. Έλεγχος Mann-Whitney για διαφορές μεταξύ ύπαρξης χρόνιας αναπνευστικής ανεπάρκειας και της ώρας άφιξης στα τμήματα επειγόντων περιστατικών (ΤΕΠ) (n=50).

	Χρόνια αναπνευστική ανεπάρκεια				Mann-Whitney U	Significance (2-tailed)
	Ναι		Όχι			
	N ₁	Mean Rank	N ₂	Mean Rank		
Ωρα άφιξης στα ΤΕΠ	7	10,86	43	27,88	48,000	0,003

στα ΤΕΠ νωρίτερα είχαν μεγαλύτερη ηλικία και μειωμένες τιμές αιμοπεταλίων, και αντίστροφα. Επί πλέον, διαπιστώθηκε ότι η ηλικία συσχετίστηκε σημαντικά αρνητικά με τα αιμοπετάλια ($\rho = -0,445$, $p = 0,00$, διπλής κατεύθυνσης), τη θερμοκρασία ($\rho = -0,385$, $p = 0,006$, διπλής κατεύθυνσης) και την καρδιακή συχνότητα ($\rho = -0,298$, $p = 0,036$, διπλής κατεύθυνσης), και θετικά με το INR ($\rho = 0,521$, $p = 0,000$, διπλής κατεύθυνσης). Τα αποτελέσματα αυτά υποδήλωσαν ότι όσο αυξανόταν η ηλικία των εμφραγματιών τόσο θα μειώνονταν οι τιμές των αιμοπεταλίων τους, θα είχαν χαμηλότερη θερμοκρασία και καρδιακή συχνότητα, ενώ θα αυξανόταν η τιμή του INR, και αντίστροφα. Το INR βρέθηκε ότι έχει στατιστικά σημαντική θετική συσχέτιση με τη ΔΑΠ ($\rho = 0,286$, $p = 0,044$, διπλής κατεύθυνσης) και αρνητική με τη θερμοκρασία ($\rho = -0,301$, $p = 0,034$, διπλής κατεύθυνσης) και την καρδιακή συχνότητα ($\rho = -0,323$, $p = 0,022$, διπλής κατεύθυνσης). Τα συγκεκριμένα αποτελέσματα έδειξαν ότι ασθενείς με υψηλές τιμές INR θα έχουν αυξημένη ΔΑΠ, μικρότερη θερμοκρασία και χαμηλότερη καρδιακή συχνότητα, και αντίστροφα. Επιπρόσθετα, παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ του καρδιακού ισοενζύμου της κινάσης της κρεατίνης (CKMB) και της κινάσης της κρεατίνης (CPK), υποδεικνύοντας ότι όσο μειώνεται η τιμή του CKMB τόσο μειώνεται και η τιμή της CPK, και αντίστροφα. Τέλος, παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική θετική συσχέτιση της ΣΑΠ με τη ΔΑΠ ($\rho = 0,778$, $p = 0,000$, διπλής κατεύθυνσης) και αρνητική με τη θερμοκρασία ($\rho = -0,296$, $p = 0,037$, διπλής κατεύθυνσης), εύρημα το οποίο δηλώνει ότι αυξημένη ΣΑΠ συνεπάγεται αυξημένη ΔΑΠ και χαμηλότερη θερμοκρασία, και αντίστροφα.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Από την παραπάνω έρευνα διαφάνηκε ότι τα πρώτα συμπτώματα καρδιακού άλγους στους εμφραγματίες παρατηρούνται κυρίως τις πρωινές ώρες μεταξύ 06.00 και 11.59. Εντός του αγγειακού συστήματος, το κιρκάδιο ρολόι εμπλέκεται στον σχηματισμό θρόμβων, στην αγγειακή λειτουργία και στον τόνο των αγγείων.^{18,19} Παλαιότερα

έχει δειχθεί ότι το OEM παρουσιάζει ένα 24ωρο μοτίβο, με συχνότερη εμφάνιση τις πρώτες πρωινές ώρες.²⁰ Το μοτίβο αυτό αποδίδεται σε κιρκάδιες διακυμάνσεις του αυτόνομου νευρικού συστήματος, καθώς η συμπαθητική δραστηριότητα και οι παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου, όπως η αρτηριακή πίεση, είναι αυξημένοι το πρωί.²¹ Επί πλέον, η συσσώρευση και η πήξη των αιμοπεταλίων, οι κοιλιακές διαταραχές επαναπόλωσης και πολλοί άλλοι σχετικοί παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου που ρυθμίζονται από τα κυτταρικά (περιφερικά) κιρκάδια ρολόγια λογικά συμβάλλουν στην κορύφωση των καρδιαγγειακών επεισοδίων στις συγκεκριμένες ώρες της ημέρας.²²⁻²⁴

Οι ζωτικές λειτουργίες του οργανισμού ακολουθούν κιρκάδια ρυθμικότητα, με την αρτηριακή πίεση να συνιστά το πλέον χαρακτηριστικό παράδειγμα. Στους ανθρώπους, η αρτηριακή πίεση αυξάνεται πριν από την αφύπνιση νωρίς το πρωί, κορυφώνεται στα μέσα του πρωινού και στη συνέχεια μειώνεται προς τη νύκτα.²⁵ Πολλές από τις καρδιαγγειακές παθήσεις έχουν 24ωρο ρυθμό στη συχνότητα εμφάνισης και στην επιβάρυνση στη νόσο. Υπερκοιλιακές και κοιλιακές αρρυθμίες, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, ρήξη ανευρύσματος αορτής, πνευμονική εμβολή και αιφνίδιος καρδιακός θάνατος εμφανίζονται συχνότερα το πρωί,²⁶⁻²⁹ πιθανόν λόγω της συνοδού αύξησης της αρτηριακής πίεσης.

Ενδιαφέροντα είναι τα ευρήματα ανάμεσα στους STEMI και nSTEMI εμφραγματίες. Αν και δεν υπάρχουν μελέτες που απαντούν στο συγκεκριμένο ερώτημα, στην παρούσα έρευνα παρατηρήθηκε ότι οι nSTEMI εμφραγματίες προσέρχονται στατιστικώς σημαντικά αργότερα στα ΤΕΠ για νοσηλεία μετά την έναρξη των συμπτωμάτων τους σε σχέση με τους STEMI ασθενείς. Αυτό θα μπορούσε να δικαιολογηθεί από το γεγονός ότι στις περισσότερες περιπτώσεις STEMI εμφράγματος υπάρχει ολική απόφραξη αγγείου, με αποτέλεσμα τα συμπτώματα να εμφανίζονται με μεγαλύτερη ένταση.³⁰

Παράλληλα, μεταξύ STEMI και nSTEMI ασθενών παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στους δείκτες αιματολογικών εξετάσεων του aPTT και της HS Trop, καθώς και μια τάση προς στατιστική διαφορά του INR. Συνεπώς, οι τιμές του aPTT και της HS Trop βρέθηκαν αυξημένες στους νοσούντες με OEM τύπου STEMI συγκριτικά με τους νοσούντες με OEM τύπου nSTEMI, ενώ υπάρχει η τάση για υψηλότερες τιμές INR στους πρώτους. Η τροπονίνη φαίνεται να είναι αυξημένη στους ασθενείς με OEM τύπου STEMI και αυτό μπορεί να δικαιολογηθεί από το ότι συνήθως στο OEM τύπου STEMI υπάρχει ολική απόφραξη αγγείου. Τα παραπάνω αποτελέσματα έρχονται σε αντίθεση με τη μελέτη που εκπονήθηκε για το Πανεπιστήμιο King Saud, όπου τα επίπεδα του aPTT σε ασθενείς με STEMI ($40,79 \pm 1,83$)

ήταν χαμηλότερα έναντι εκείνων των ασθενών με nSTEMI ($41,33 \pm 2,06$).³¹ Παρ' όλα αυτά, σε κάθε περίπτωση η δοκιμασία της υψηλής ευαισθησίας καρδιακής τροπονίνης T (hs-cTn) παρουσιάζει ανώτερη προγνωστική απόδοση στο OEM nSTEMI,^{32,33} καθώς έχει παρατηρηθεί αύξηση των έγκαιρων διαγνώσεων κατά 18–30%.³⁰

Οι ασθενείς που προσέρχονται στα ΤΕΠ νωρίτερα έχουν αυξημένη ηλικία και μειωμένες τιμές αιμοπεταλίων. Όσο αυξάνει η ηλικία των εμφραγματιών τόσο μειώνονται οι τιμές των αιμοπεταλίων τους.³⁴ Επίσης, οι ηλικιωμένοι έχουν χαμηλότερη θερμοκρασία, γεγονός που συμφωνεί με άλλη μελέτη,³⁵ και χαμηλότερη καρδιακή συχνότητα, η οποία μειώνεται με την ηλικία με τον ίδιο περίπου ρυθμό για όλα τα άτομα, χωρίς να λαμβάνεται υπ' όψιν το φύλο, η διατροφή ή η φυσική κατάσταση.^{36,37} Οι πλέον πρόσφατες μελέτες δείχνουν ότι ο πραγματικός καρδιακός ρυθμός των ηλικιωμένων ασθενών υπολογίζεται σε 0,6–0,8 bpm/έτος,³⁸ ενώ αυξάνεται και η τιμή του INR τους.

Γενικότερα, παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ CKMB και CPK, υποδεικνύοντας ότι όσο αυξάνεται η τιμή του CKMB τόσο αυξάνεται και η τιμή της CPK, και αντίστροφα. Αυτό μπορεί να αιτιολογηθεί, καθώς περίπου το 20% της συνολικής CPK είναι σε μορφή MB, παρέχοντας ευαισθησία και ειδικότητα στη διάγνωση OEM.³⁹

Τα προαναφερθέντα αποτελέσματα έδειξαν ότι οι ασθενείς με υψηλές τιμές INR έχουν αυξημένη ΔΑΠ, χαμηλότερη θερμοκρασία, χαμηλότερη καρδιακή συχνότητα, και αντίστροφα. Ωστόσο, τα εν λόγω ευρήματα δεν υποστηρίζονται πλήρως από την παγκόσμια βάση δεδομένων, καθώς δεν έχουν μελετηθεί ευρέως.

Τα αποτελέσματα της μελέτης χαρακτηρίστηκαν ως χρήσιμα για την επιστημονική κοινότητα και μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως βάσεις για περαιτέρω κλινικές δοκιμές επί του θέματος. Μελλοντικές μελέτες μπορεί να χρησιμοποιήσουν μεγαλύτερο δείγμα ασθενών, σε περισσότερα

νοσηλευτικά ιδρύματα, ώστε το δείγμα να καθίσταται πιο αντιπροσωπευτικό. Επί πλέον, θα ήταν σκόπιμο να διεξαχθεί αντίστοιχη έρευνα και σε άλλες περιοχές εκτός της Αθήνας, προκειμένου να υπάρξει σύγκριση των αποτελεσμάτων που θα προκύψουν. Παράλληλα, ζωτικής σημασίας θα ήταν η επέκταση της έρευνας ώστε να συμπεριλάβει και άλλους δείκτες κirkάδιων ρυθμών, όπως η κορτιζόλη και η μελατονίνη, προκειμένου να αναδειχθούν και άλλες σημαντικές πτυχές του θέματος.

Ορισμένα από τα αποτελέσματα δεν ήταν συγκρίσιμα γιατί δεν είχε διενεργηθεί αντίστοιχη μελέτη. Επί πλέον, το δείγμα των ασθενών ήταν περιορισμένο. Ένας ακόμη περιορισμός της έρευνας είναι ότι κάποιοι δείκτες σημαντικοί για την κirkάδια ρυθμικότητα, όπως η κορτιζόλη, δεν είναι μετρήσιμοι στον χώρο των ΤΕΠ, ούτε είναι εφικτή η επαναληπτική λήψη. Στα μελετώμενα δεδομένα διενεργήθηκε μια σειρά από στατιστικούς ελέγχους. Κατά συνέπεια, υφίσταται η πιθανότητα για στατιστικά λάθη. Για τον περιορισμό των στατιστικών λαθών τύπου I και II συμπεριλήφθηκαν επί το πλείστον τα αποτελέσματα και οι τάσεις προς στατιστική σημαντικότητα, με βαθμό σημαντικότητας (τιμή p) 0,07 και κάτω, με ορισθέν επίπεδο σημαντικότητας (α) 0,05. Να σημειωθεί όμως ότι όλα τα αποτελέσματα που αναπαριστούν τάσεις στατιστικής σημαντικότητας πρέπει να αντιμετωπίζονται με επιφυλακτικότητα καθώς μπορεί να προκύψει σφάλμα.

Συμπερασματικά, η κirkάδια ρυθμικότητα διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στο καρδιαγγειακό σύστημα. Οι ασθενείς με OEM εμφανίζουν συχνότερα τα πρώτα συμπτώματα καρδιακού άλγους μεταξύ του χρονικού περιθωρίου των ωρών 06:00–11:59. Ο τύπος OEM των ασθενών και η ηλικία καθορίζουν τον χρόνο άφιξης των ασθενών στα ΤΕΠ, ενώ επηρεάζουν τους βιοδείκτες και τα ζωτικά σημεία ως προς την εμφάνιση διαφορών μεταξύ τους. Η χρονική διάρκεια που μεσολαβεί από την έναρξη των συμπτωμάτων OEM μέχρι την άφιξη των ασθενών στο ΤΕΠ είναι 5,5 ώρες.

ABSTRACT

Circadian rhythmicity at acute myocardial infarction patients hospitalized in the emergency department

E. DELIMANOLI,¹ I. ILIOPOULOU,¹ N. FOTOS,¹ T. KATSOULAS,¹ A. KOROMPELI^{1,2}

¹Department of Nursing, National and Kapodistrian University of Athens, Athens, ²Intensive Care Unit, "Agiou Anargyroi" University General Hospital, School of Health Sciences, National and Kapodistrian University of Athens, Kifisia, Attica, Greece

Archives of Hellenic Medicine 2026, 43(3):348–355

OBJECTIVE To investigate the influence of circadian rhythmicity during acute myocardial infarction (AMI) (STEMI, nSTEMI). **METHOD** A retrospective study of 50 patients who presented to the emergency department of a private clinic in the Athens area in 2021 with symptoms of chest pain. Patients were diagnosed with one of two types of AMI,

according to troponin, CKMB, CPK values and electrocardiogram (ECG) imaging. **RESULTS** The sample consisted of 43 men (86%) and 7 women (14%). Regarding the time of onset of symptoms, 60% of patients (n=30) felt heart pain between 06:00–11:59, 16% (n=8) between 12:00–17:59, 22% (n=11) between 18:00–23:59 and 2% (n=1) between 00:00–05:59. The mean time from the onset of AMI symptoms to arrival at the emergency department (ED) was 5.5 hours (mean value=5.51). The values of aPTT, HS Trop and INR were increased in patients with STEMI-type, compared to patients with nSTEMI-type AMI ($p<0.05$). Systolic blood pressure (SBP) ($p=0.008$) and diastolic blood pressure (DBP) ($p=0.009$) were increased, while temperature tended to be lower ($p=0.093$) in patients with STEMI-type, compared to patients with nSTEMI-type AMI. **CONCLUSIONS** AMI shows periodicity in the time of onset of symptoms. Biomarkers and vital signs show differences according to the type of AMI (STEMI, nSTEMI), while the medical history of the patients is important in terms of the time of arrival of the patients in the EDs.

Key words: Acute myocardial infarction, Circadian rhythms, Emergency department, nSTEMI, STEMI

Βιβλιογραφία

1. ΣΤΕΦΑΝΑΔΗΣ ΧΙ. *Παθήσεις της καρδιάς*. Ιατρικές Εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης, Αθήνα, 2009:53–55
2. ΚΑΤΣΟΣ ΚΔ, ΣΑΚΕΛΛΙΑΔΗΣ ΕΙ, ΖΟΥΖΙΑ ΕΙ, ΣΠΗΛΙΟΠΟΥΛΟΥ ΧΑ. Κιρ-κάδιος ρυθμός και έμφραγμα του μυοκαρδίου: Παρελθόν, παρόν και μέλλον. *Ελληνική Καρδιολογική Επιθεώρηση* 2020, 4:188–200
3. GIBSON TC. Blood pressure levels in acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1978, 96:475–480
4. REED GW, ROSSI JE, CANNON CP. Acute myocardial infarction. *Lancet* 2017, 389:197–210
5. SMOLENSKY ΜΗ, HERMIDA RC, PORTALUPPI F, HAUSE E. Twenty-four-hour pattern of angina pectoris, acute myocardial infarction and sudden cardiac death: Role of blood pressure, heart rate and rate-pressure product circadian rhythms. *Biol Rhythm Res* 2007, 38:205–216
6. MANN DL, ZIPES DP, LIBBY P, BONOW RO. *Braunwald's heart disease: A textbook of cardiovascular medicine*. Elsevier, Amsterdam, 2014:139–143
7. ΣΠΑΤΑΚΗ Μ. Στεφανιαία νόσος και νοσηλευτικές παρεμβάσεις. Τμήμα Νοσηλευτικής, Σχολή Επιστημών Υγείας και Πρόνοιας, Τεχνολογικό Εκπαιδευτικό Ίδρυμα Δυτικής Ελλάδας, Πάτρα, 2015:14–15. Διαθέσιμο στο: <https://pergamos.lib.uoa.gr/uoa/dl/object/2956608/file.pdf>
8. TOFLER GH, BREZINSKI D, SCHAFER AI, CZEISLER CA, RUTHERFORD JD, WILLICH SN ET AL. Concurrent morning increase in platelet aggregability and the risk of myocardial infarction and sudden cardiac death. *N Engl J Med* 1987, 316:1514–1518
9. VIRAG JAI, LUST RM. Circadian influences on myocardial infarction. *Front Physiol* 2014, 5:422
10. NAKASHIMA H, MASHIMO Y, KUROBE M, MUTO S, FURUDONO S, MAEMURA K. Impact of morning onset on the incidence of recurrent acute coronary syndrome and progression of coronary atherosclerosis in acute myocardial infarction. *Circ J* 2017, 81:361–367
11. REITZ CJ, MARTINO TA. Disruption of circadian rhythms and sleep on critical illness and the impact on cardiovascular events. *Curr Pharm De* 2015, 21:3505–3511
12. KUMAR S, KUMAR N, KUMAR H, NIAZI RA, RASHID MF. Circadian variation in the onset of acute myocardial infarction in diabetics. *J Ayub Med Coll Abbottabad* 2018, 30:71–73
13. XIN M, ZHANG S, ZHAO L, JIN X, KIM W, CHENG XW. Circadian and seasonal variation in onset of acute myocardial infarction. *Medicine (Baltimore)* 2022, 101:e29839
14. ANDREOTTI F, DAVES GJ, HACKETT DR, KHAN MI, DE BART AC, ABERVR ET AL. Major circadian fluctuations in fibrinolytic factors and possible relevance to time of onset of myocardial infarction, sudden cardiac death and stroke. *Am J Cardiol* 1988, 62:635–637
15. BARALDO M. The influence of circadian rhythms on the kinetics of drugs in humans. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2008, 4:175–192
16. LI H, KILGALLEN AB, MUNZEL T, WOLF E, LECOUR S, SCHULZ R ET AL. Influence of mental stress and environmental toxins on circadian clocks: Implications for redox regulation of the heart and cardioprotection. *Br J Pharmacol* 2020, 177:5393–5412
17. WORLD MEDICAL ASSOCIATION. World Medical Association Declaration of Helsinki: Ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA* 2013, 310:2191–2194
18. TAKEDA N, MAEMURA K, HORIE S, OISHI K, IMAI Y, HARADA T ET AL. Thrombomodulin is a clock-controlled gene in vascular endothelial cells. *J Biol Chem* 2007, 282:32561–32567
19. HEL Z, STRINGER E, MESTECKY J. Sex steroid hormones, hormonal contraception, and the immunobiology of human immunodeficiency virus-1 infection. *Endocr Rev* 2010, 31:79–97
20. WILLICH SN, KULIG M, MÜLLER-NORDHORN J. European survey on circadian variation of angina pectoris (ESCVA) in treated patients. *Herz* 2004, 29:665–672
21. PORTALUPPI F, VERGNANI L, MANFREDINI R, FERSINI C. Endocrine mechanisms of blood pressure rhythms. *Ann N Y Acad Sci* 1996, 783:113–131
22. DASHTI HS, ASLIBEKYAN S, SCHEER FAJL, SMITH CE, LAMON-FAVA S, JACQUES P ET AL. Clock genes explain a large proportion of phenotypic variance in systolic blood pressure and this control is not modified by environmental temperature. *Am J Hypertens* 2016, 29:132–140
23. SCHEER FAJL, SHEA SA. Human circadian system causes a morn-

- ing peak in prothrombotic plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) independent of the sleep/wake cycle. *Blood* 2014, 123:590–593
24. SHEA SA, HILTON MFJL, HU K, SCHEER FA. Existence of an endogenous circadian blood pressure rhythm in humans that peaks in the evening. *Circ Res* 2011, 108:980–984
 25. MULLER JE, LUDMER PL, WILLICH SN, TOFLER GH, AYLMEYER G, KLANGOS I ET AL. Circadian variation in the frequency of sudden cardiac death. *Circulation* 1987, 75:131–138
 26. MULLER JE. Circadian variation and triggering of acute coronary events. *Am Heart J* 1999, 137:S1–S8
 27. MANFREDINI R, BOARI B, GALLERANI M, SALMI R, BOSSONE E, DISTANTE A ET AL. Chronobiology of rupture and dissection of aortic aneurysms. *J Vasc Surg* 2004, 40:382–388
 28. MATSUKO K, KURITA T, INAGAKI M, KAKISHITA M, AIHARA N, SHIMIZU W ET AL. The circadian pattern of the development of ventricular fibrillation in patients with Brugada syndrome. *Eur Heart J* 1999, 20:465–470
 29. VISKIN S, GOLOVNER M, MALOV N, FISH R, ALROY I, VILA Y ET AL. Circadian variation of symptomatic paroxysmal atrial fibrillation. Data from almost 10,000 episodes. *Eur Heart J* 1999, 20:1429–1434
 30. SANDOVAL Y, THYGESEN K. Myocardial infarction type 2 and myocardial injury. *Clin Chem* 2017, 63:101–107
 31. KHAN HA, ALHOMIDA AS, RAMMAH TYAI, SOBKI SH, OLA MS, KHAN AA. Alterations in prothrombin time and activated partial thromboplastin time in patients with acute myocardial infarction. *Int J Clin Exp Med* 2013, 6:294–297
 32. GRINSTEIN J, BONACA MP, JAROLIM P, CONRAD MJ, BOHULA-MAY E, DEENADAYALU N ET AL. Prognostic implications of low level cardiac troponin elevation using high-sensitivity cardiac troponin T. *Clin Cardiol* 2015, 38:230–235
 33. MAGNONI M, GALLONE G, CIEROTTI F, VERGANI V, GIORGIO D, ANGELONI G ET AL. Prognostic implications of high-sensitivity cardiac troponin T assay in a real-world population with non-ST-elevation acute coronary syndrome. *Int J Cardiol Heart Vasc* 2018, 20:14–19
 34. TREVISSON B, BECERRO-DE-BEGNOA-VALLEJO R, SEVILLANO D, GONZÁLEZ N, LOSA-IGLESIAS M, LÓPEZ-LÓPEZ D ET AL. Age-based inter-subject variability in platelet and white blood cell concentrations of platelet-rich plasma prepared using a new application to blood separation system. *Int Wound J* 2022, 19:362–369
 35. EGGENBERGER P, BÜRGISSER M, ROSSI RM, ANNAHEIM S. Body temperature is associated with cognitive performance in older adults with and without mild cognitive impairment: A cross-sectional analysis. *Front Aging Neurosci* 2021, 13:585904
 36. TANAKA H, DESOUZA CA, JONES PP, STEVENSON ET, DAVY KP, SEALS DR. Greater rate of decline in maximal aerobic capacity with age in physically active versus sedentary healthy women. *J Appl Physiol (1985)* 1997, 83:1947–1953
 37. TANAKA H, MONAHAN KD, SEALS DR. Age-predicted maximal heart rate revisited. *J Am Coll Cardiol* 2001, 37:153–156
 38. NES BM, JANSZKY I, WISLØFF U, STØYLEN A, KARLSEN T. Age-predicted maximal heart rate in healthy subjects: The HUNT fitness study. *Scand J Med Sci Sports* 2013, 23:697–704
 39. AYDIN S, UGUR K, AYDIN S, SAHIN I, YARDIM M. Biomarkers in acute myocardial infarction: Current perspectives. *Vasc Health Risk Manag* 2019, 15:1–10

Corresponding author:

E. Delimanoli, 13–15 D. Pyrrou street, 115 27 Athens, Greece
e-mail: eldelimanolis@gmail.com
