

Stéphane Cook, Otto M. Hess

Cardiologie, Hôpital Universitaire de l'Île, Berne

Fréquence cardiaque élevée comme facteur de risque cardiovasculaire: que dit l'évidence?¹

Summary

Resting heart rate determines life expectancy in mammals. In humans, several studies observed an association between high resting heart rate and increased mortality in subjects with moderate (elderly, hypertensive or diabetics) and high cardiovascular risk (acute myocardial infarction or chronic ischaemic cardiopathy). Moreover, new epidemiologic studies accuse high heart rate (>80 beats per minute) as an independent cardiovascular risk factor in the general population. We briefly present the so far accumulated evidence on this topic and expose some important pathophysiological aspects before discussing the impact of therapies aiming to decrease heart rate.

Key words: heart rate; cardiovascular risk; myocardial infarction; chronic ischaemic cardiopathy

Résumé

La fréquence cardiaque de repos détermine l'espérance de vie chez les mammifères. Chez l'Homme, plusieurs études ont observé une association entre une fréquence cardiaque de repos élevée et une augmentation de la mortalité chez les sujets à moyen (sujets âgés, hypertendus ou diabétiques) et haut risque (infarctus myocardique aigu ou cardiopathie ischémique chronique) cardiovasculaire. De plus, de nouvelles études épidémiologiques incriminent une fréquence cardiaque élevée (>80 battements par minute) comme facteur de risque cardiovasculaire indépendant dans la population générale.

Nous présentons brièvement l'évidence scientifique accumulée à ce jour et exposons quelques aspects physiopathologiques importants avant de discuter de l'impact de thérapies visant à freiner la fréquence cardiaque.

Mot-clefs: fréquence cardiaque; risque cardiovasculaire; infarctus myocardique; cardiopathie ischémique chronique

«... De battre mon cœur s'est arrêté. ...»

Film de Jacques Audiard

La fréquence cardiaque de repos (FCR) est l'un des paramètres cardiovasculaires le plus simple à mesurer; habituellement comprise entre 60 et 80 battements par minute (bpm), elle peut excéder 100 bpm chez certains individus sédentaires et diminuer à moins de 50 bpm chez des athlètes bien entraînés. Les évidences épidémiologiques démontrent que la FCR et ses corollaires qui sont le rétablissement de la FCR post-exercice (principalement médiée par le nerf vagal) et la variabilité de fréquence cardiaque ([VFC], variabilité battement à battement atténuée par le système autonome sympathique, augmentée par le parasympathique), sont bien corrélés avec la morbidité cardiovasculaire, ce qui suggère que la FCR détermine la durée (espérance) de la vie. De multiples études ont identifié la FCR comme facteur de risque cardiovasculaire indépendant. Cependant, elle reste souvent négligée [1].

Fréquence cardiaque élevée: un facteur de risque cardiovasculaire indépendant chez les sujets à risque

Dès 1980, la FCR a été reconnue comme facteur pronostic chez les patients ayant une maladie coronaire connue ou suspecte [2, 3]: La fréquence cardiaque s'avère être le meilleur facteur pronostic de mortalité après infarctus du myocarde [4, 5], et un facteur de risque indépendant de morbidité (taux de ré-hospitalisation) et de mortalité (totale et cardiovasculaire) chez les patients inclus dans l'étude

¹ Ce manuscrit est la version française, actualisée, de la revue publiée dans le European Heart Journal [1].

Il n'y a pas de conflit d'intérêts.

Correspondance:
Dr Stéphane Cook
Cardiologie, Hôpital Universitaire de l'Île
CH-3010 Berne
Suisse
E-Mail: stephan.cook@insel.ch

Coronary Artery Surgery Study (CASS) [6].

Cette association est également retrouvée chez les sujets hypertendus: Dans un sous-groupe de 4530 patients hypertendus non traités de l'étude Framingham (>140 mm Hg de systolique ou >90 mm Hg de diastolique) et après une période d'observation de 36 ans, le risque relatif pour chaque adjonction de 40 bpm de la FCR était de 1,69 (IC: 1,08–2,67) pour la mortalité cardiovasculaire et de 2,16 (IC: 1,59–2,88) pour la mortalité de toute cause. Des analyses multivariées ultérieures démontrent qu'une FCR rapide n'est pas un indicateur de maladie préexistante, mais plutôt un facteur de risque indépendant [7]. De plus, quatre études impliquant des sujets hypertendus ont démontré que cet effet persistait dans cette population [7–11].

Finalement, des études ont également démontré une corrélation entre FCR et mortalité chez les patients diabétiques et les personnes âgées [12–14].

Fréquence cardiaque élevée: un facteur de risque cardiovasculaire indépendant dans la population normale

La FCR élevée est également associée à la mortalité dans la population générale: Dans une cohorte composée de 5070 sujets sains inclus dans l'étude Framingham, la mortalité cardiovasculaire augmente progressivement avec la FCR (fig. 1) [13, 15, 30].

Des études supplémentaires ont confirmé ces données, comme l'étude CORDIS, la Paris Prospective Study ou le projet MATISS: Kristal-Boneh et al. [16] (étude CORDIS) ont remarqué que la FCR était fortement associée à la mortalité toute cause (RR: 2,23; IC: 1,4–3,6, FCR >90 vs. <70 bpm) et cardiovasculaire après correction pour de multiples facteurs de risque identifiés. Filipovsky et al. (Paris Prospective Study [17]) ont constaté que la mortalité pouvait être prédite par la FCR chez 4907 hommes suivi pendant 17 ans. Seccareccia et al. (MATISS [18]) ont observé que dans une population italienne à faible risque cardiovasculaire chaque incrément de FCR était associée à une augmentation du risque relatif de 1,52 (IC: 1,29–1,78) pour la mortalité toute cause et de 1,63 (IC: 1,26–2,10) pour la mortalité cardiovasculaire.

Comme pour le cholestérol ou l'hypertension artérielle, le risque est proportionnel à la valeur [8, 19]: Dans l'étude française IPC, Benetos A. et coll. [8] ont évalué la valeur pronostique de la FCR sur la mortalité chez plus de 19 000 sujets en bonne santé et ont trouvé un effet continu et linéaire de la FCR pendant une durée moyenne de suivi de 18,2 ans. Chez les hommes, le risque relatif de mort cardiovasculaire variait de 1,35 (IC: 1,01–1,80) dans le groupe avec une FCR 60–80 bpm à 2,18 (IC: 1,37–3,47) dans le groupe avec une FCR >100 bpm. Les données de la National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES I) Epidemiologic Follow-up Study a confirmé cette association chez les caucasiens (RR: 1,37; IC 1,02–1,84, RHR >84 vs. <74 bpm) et a étendu ces conclusions aux afro-américains et aux femmes [20].

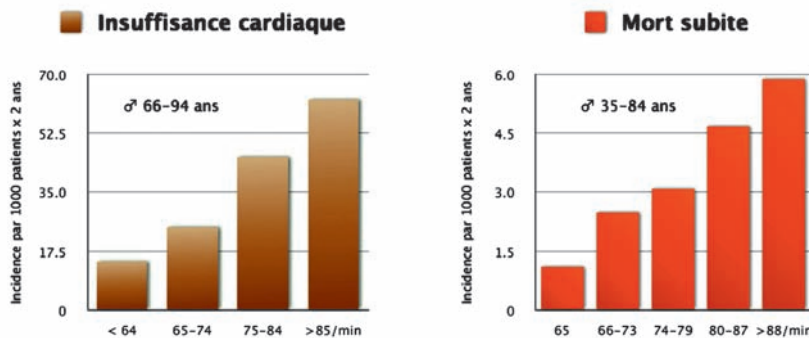


Figure 1
Relation entre la fréquence cardiaque de repos et l'incidence d'insuffisance cardiaque congestive (gauche) et la mort subite (droite). La FCR est divisée en quatre/cinq tranches. Données issues de l'étude Framingham Heart Study [7, 15].



Figure 2
Comparaison entre le plus gros (baleine bleue) et le plus petit mammifère (musaraigne). Bien que de masse corporelle et cardiaque, d'espérance de vie et de fréquence cardiaque très disparates, ces deux mammifères ont un nombre de pulsations cardiaques et un bilan énergétique très similaire.

Le pouls, un compte à rebours?

Basé sur cette évidence, il a été proposé que l'espérance de vie puisse être déterminée en utilisant les tables allométriques basées sur la FCR, comme c'est le cas dans le règne animal [21]. La détermination de la longévité est un élément principal de la biogérontologie. Chez les mammifères, il existe une relation semi-logarithmique négative entre la fréquence cardiaque de repos et l'espérance de vie: Les petits mammifères, comme la musaraigne, ont une fréquence cardiaque plus élevée et une durée de vie plus courte que de plus grands animaux [21–23]. Mais le nombre moyen de battements cardiaques par vie est constant chez les mammifères, de l'ordre de grandeur de $7,3 \pm 5,6 \times 10^8$, en dépit d'une différence de 40 fois dans la longévité. Comme corollaire, la consommation d'énergie basale par battement et par unité de masse corporelle est identique pour tous les animaux (fig. 2). Ceci suggère que la durée de vie soit déterminée par le métabolisme basal des cellules vivantes: la fréquence cardiaque servant de marqueur au taux énergétique métabolique basal [24]. En dépit d'une différence de plusieurs millions dans le poids corporel, le poids de coeur, le volume télésystolique et le sang total pompés par vie, le métabolisme basal est similaire: la consommation totale d'oxygène unitaire (c.-à-d. par unité de poids corporel), l'utilisation globale d'adénosine triphosphate unitaire et finalement le nombre de battements cardiaques par vie sont constants. Seuls les humains font exception à la règle en vivant plus longtemps et en accumulant de ce fait un plus grand nombre de battements cardiaques (environ de 30×10^8 battements par vie). On peut considérer que les humains modernes ont prolongé les frontières

biologiques en repoussant l'espérance de vie à 80 ans et au-delà. Les explications sont multiples et viennent le plus probablement des changements du style de vie, de la nutrition du développement des médicaments (en particulier les antibiotiques) et de la prévention des accidents [21]. Alors, peut-on prédire l'espérance de vie en fonction de la FCR mesurée? D'une perspective physiologique, une approximation théorique du nombre total de pulsations par vie peut être calculée simplement comme suit: considérant la fréquence basale de 60 pulsations par minute et une espérance de vie de 80 ans, on obtient $60 \times 60 = 3600$ pulsations par heure; 3600×24 (heures) = 86 400 pulsations par jour; $86\,400 \times 365$ (jours) = 31,5 millions de pulsations par année, soit 31,5 millions \times 80 (années) = 2,52 milliards par vie. Une variation dans le FCR changerait selon l'hypothèse évoquée ci-dessus l'espérance de vie de manière inversement linéaire (fig. 3).

Cependant, la question qui se doit d'être posée est la suivante: La FCR détermine t-elle la durée de vie de manière *causale*, ou est-ce seulement un épiphénomène?

FCR élevée: génétique vs facteurs environnementaux?

La dernière décennie a été le témoin de découvertes clés sur des mécanismes menant à une FCR élevée. Singh et al. [25] ont caractérisé la contribution de facteurs génétiques comme cause déterminante de la FCR. Des analyses d'héritabilité ont été faites au sein de l'étude Framingham, en étudiant les corrélations entre enfants de mêmes parents et entre paires de conjoint après ajustement de cofacteurs. Ils ont attribué 21% de la FCR à l'hérédité, ce qui devait être confirmé par une étude de Martin et al. [26] estimant ce taux à 26%. En utilisant une approche de gène candidat pour examiner la détermination génétique de la FCR, Ranade et al. [27] ont trouvé un polymorphisme du récepteur beta-1 adrénergique (ADRB1, ser49-to-gly) lié à la FCR. Les sujets homozygotes pour ce polymorphisme (sérine en position 49) ont une FCR significativement plus élevée que les contrôles. Cette observation est soutenue par des résultats d'une étude de balayage de génome (Hypertension Genetic Epidemiology Network-HyperGEN) chez mille Caucasiens et mille Afro-Américains [28]. Wilk et al. [28] ont également démontré que le «logarithm of the odds (LOD) score» le plus élevé est détecté sur le chromosome 4. D'autres investigations de Martin et al. [26] du projet Metabolic Risk

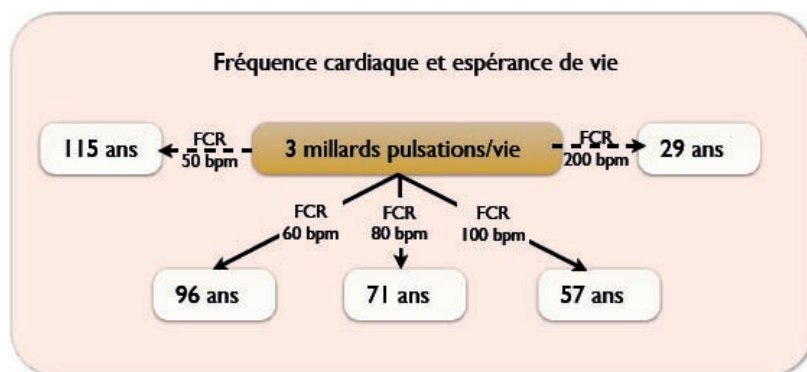


Figure 3

Calcul de l'espérance de vie pour différents individus ayant des fréquences cardiaques de repos entre 50 et 200 bpm, en assumant un «crédit total» de 3 milliards de pulsations par vie. Plus la fréquence est basse, plus l'espérance de vie est élevée. L'espérance de vie maximale du système cardiovasculaire est probablement d'environ 115 ans (cf. texte).

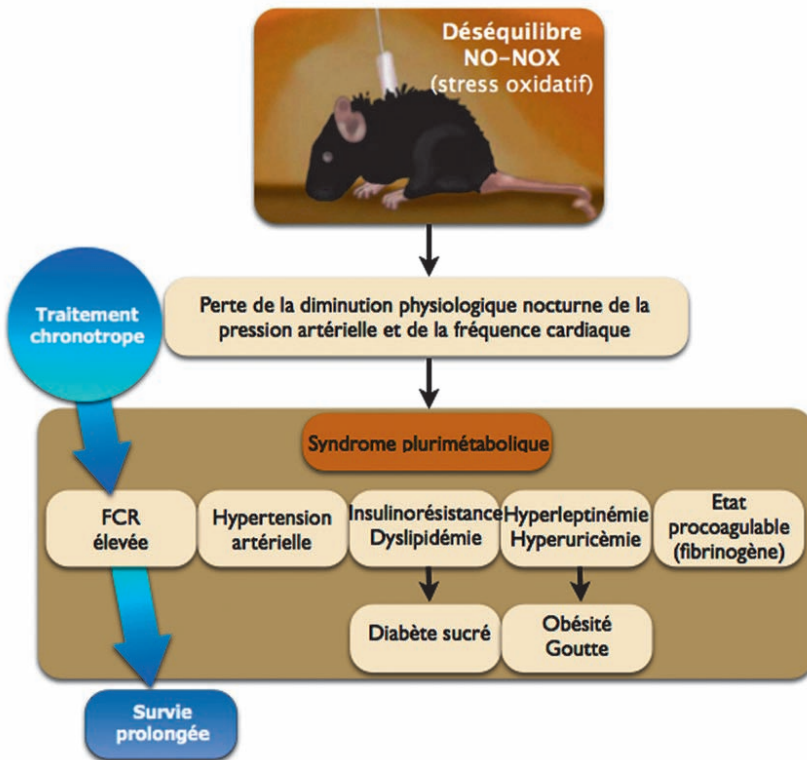


Figure 4

Théorie liant le syndrome plurimétabolique et une fréquence cardiaque de repos (FCR) élevée basée sur des observations chez l'animal. Un déséquilibre dans la biodisponibilité du monoxyde d'azote (NO, comme par exemple une diète riche en graisse chez des animaux prédisposés) conduit à un stress oxydatif, pouvant contribuer à la perte de la diminution physiologique de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque durant le sommeil, puis l'apparition d'un syndrome plurimétabolique complet associé à une FCR élevée. Un traitement chronotrope (négatif) diminue la fréquence cardiaque et prolonge la vie chez la souris. (cf. texte).

Complications of Obesity Genes ont permis d'isoler les gènes responsables d'une haute FCR dans le chromosome 4q, dans la même région que pour le syndrome de QT long de type 4 et à une distance de 1-LOD de deux candidats: l'anhydrin-B et la myozénine (protéines impliquées dans l'homéostasie de calcium).

Alors, est-ce seulement la génétique? La réponse est clairement non! Singh et al. [25] ont démontré que les causes environnementales (index de masse corporelle, tension artérielle systolique et diastolique, tabagisme, et consommation d'alcool) jouent un rôle similaire, voire prépondérant, dans la détermination de la FCR/VFC (Causes environnementales *vs.* Génétiques: 13–40% *vs.* 13–23%). Martin et al. [26] ont observé que les individus (particulièrement les femmes) avec une FCR élevée ont plus fréquemment une insulinoémie et glycémie plus élevées, une obésité, et une hypertension artérielle diastolique. De plus, leurs données suggèrent une association avec des taux élevés de triglycérides et avec une hypertension artérielle systolique, tous les diffé-

rents acteurs du syndrome de résistance à l'insuline ou syndrome plurimétabolique [29, 30]. Dès lors, la question se pose: est-ce que une haute FCR représente également un membre de cette famille de facteurs de risque?

En écho à ces résultats, des études récentes ont contribué au développement du concept proposant qu'un défaut dans la «bio-disponibilité» du monoxyde d'azote (NO) joue un rôle central dans la pathogénie du syndrome plurimétabolique. Le NO a été impliqué dans la régulation autonome de divers aspects de système cardiovasculaire et pourrait, ainsi, être le chaînon manquant entre le syndrome métabolique et une FCR élevée (voir Sartori et al. [31]). Dans les artères coronaires, le NO participe à la vasodilatation parasympathique [13, 32, 54] et inhibe la vasoconstriction sympathique [33]. Le NO module également la contractilité myocardique en réponse à la fois à une stimulation cholinergique [34, 35] et une stimulation bêta-adrénergique [36]. Finalement, le NO module la commande autonome de la fréquence cardiaque, et pourrait ainsi déterminer la FCR. Les études chez l'homme suggèrent que le NO augmente le contrôle vagal cardiaque aussi bien chez les sujets sains, que chez les insuffisants cardiaques [37]. Des études chez les animaux ont établi que cet effet était médié par l'isoforme neuronale de la NO synthase (nNOS): Les souris (animaux intacts ou oreillettes isolées obtenues de tels animaux) ayant une suppression complète de la nNOS ont un défaut de la commande parasympathique de la FCR [38, 39]. Alors, est-ce qu'une haute FCR est un épiphénomène du même spectre que le syndrome métabolique [40]? La réponse est probablement affirmative.

Puisque pratiquement toutes les maladies communes répandues, telles que le diabète ou l'hypertension, résultent de l'interaction complexe de facteurs génétiques et des facteurs environnementaux modifiables, on devrait postuler que c'est également le cas dans la pathogénie d'une FCR élevée. En accord avec ce concept, des souris nourries avec une diète riche en graisse (un régime malheureusement relativement fréquent chez l'homme!) développent rapidement une perte de la diminution physiologique («dipping») nocturne de la tension artérielle et de la fréquence cardiaque [41, 42] et par la suite un syndrome plurimétabolique complet (fig. 4). Cet effet est exagéré chez l'animal avec un déficit en NO [29, 30, 43], mais peut également se produire avec d'autres dysfonction génétiques.

Thérapie abaissant la fréquence cardiaque: un élixir de jouvence?

Si la fréquence cardiaque conditionne le taux de consommation d'énergie basale et que l'énergie totale par vie est prédéterminée, la durée devrait dépendre de la fréquence cardiaque (comme toute batterie de voiture): la durée de vie de moyenne devient plus courte à mesure que les besoins en énergie augmentent. Tirant profit de cette théorie, les techniques visant à abaisser la FCR devraient augmenter l'espérance de vie. Dans le règne *animal*, l'hibernation agit de cette façon: l'hibernation abaisse nettement la FCR et prolonge la vie. Par exemple, la fréquence cardiaque des chauves-souris diminue de 45 fois à 10–20 bpm pendant l'hibernation. Les chauves-souris qui hibernent vivent 70% plus longtemps (39 *vs.* 23 ans) que celles qui n'hibernent pas [44].

Chez *l'humain*, la modification des facteurs de risque cardiovasculaires joue un rôle principal dans le contrôle et les modifications du processus athérosclérotique. Puisque l'hibernation n'est pas possible, il serait important de savoir si l'abaissement artificiel d'une fréquence cardiaque anormalement élevée diminuerait la survenue d'un événement cardiovasculaire et la mortalité relative. *L'exercice physique* est une intervention bien connue qui abaisse la FCR et augmente la survie. À long terme, l'entraînement physique d'endurance augmente l'activité parasympathique et diminue l'activité sympathique cardiaque au repos. Ces deux effets induits par l'exercice, couplés à une réduction possible de la fréquence cardiaque intrinsèque, diminuent la FCR. À ce sujet, un entraînement physique régulier et une FCR basse étaient fortement corrélés avec la survie chez les patients âgés de l'étude française IPC [12]. Chez les *patients «coronariens»*, la réduction de la fréquence cardiaque est une modalité thérapeutique généralement admise; elle réduit la demande myocardique en oxygène et augmente son approvisionnement en améliorant la perfusion sous-endocardique [45, 46]. De plus, elle peut réduire le risque de rupture de plaque [47] et diminuer le risque de mort subite après infarctus du myocarde. À la fois chez l'animal et l'humain, les avantages anti-ischémiques des bêta-bloquants peuvent être abolis par une électrostimulation auriculaire [48, 49], ce qui plaide pour un rôle important du contrôle de la FCR dans les effets positifs de cette classe de médicaments. De plus, les effets favorables des bêta-bloquants sur la mortalité des patients coronariens sont au moins en partie médiés par leur effet sur la FCR [50–52].

Chez les patients souffrants d'insuffisance cardiaque chronique (ICC), les traitements chronotropes diminuent à la fois la morbidité (risque d'hospitalisation) et la mortalité [53–57]. Les analyses multivariées de l'étude CIBIS II ont démontré que chez les patients sous traitement bêta-bloquant, plus l'effet était important sur la fréquence, plus la survie et la survie sans hospitalisation étaient élevées [58].

Devons-nous prescrire des médicaments chronotropes aux patients ayant une FCR élevée, mais sans cardiopathie connue?

Dans la population générale, une FCR >90 bpm est probablement délétère. De ce fait, ne devrions-nous pas la traiter spécifiquement, tel que nous le faisons déjà pour les autres composants du syndrome métabolique (hypercholestérolémie, hypertension artérielle ou obésité)? Jusqu'ici, aucune étude humaine n'a été réalisée pour démontrer l'efficacité, le rapport risque-bénéfice, ou encore moins, le rapport coût-bénéfice d'un traitement chronotrope dans la population générale. Cependant quelques évidences existent: Chez les singes, la réduction de la fréquence cardiaque par l'ablation du nœud sinoatrial [59, 60] ou administration de propranolol [61] est associée à une réduction sensible de l'athérogenèse. Chez les souris, l'administration de digoxine ralentit la fréquence cardiaque et prolonge la vie [62].

Chez l'homme, comment devrions-nous actuellement prendre en charge une FCR élevée? Puisque cela peut masquer une hypoxémie, une anémie, un alcoolisme, un état dépressif ou un stress physique, ou être la conséquence de médicaments déjà prescrits, une anamnèse soigneuse devrait être faite pour exclure et, au besoin traiter les causes secondaires. De plus, des changements de style de vie devraient être recommandés afin de prévenir des états anxieux, un état de stress chronique, la prise de toxiques (caféine, alcool, nicotine, amphétamines ou cocaïne), ou de certains médicaments (hydralazine, hormones thyroïde, catécholamines, aminophylline, etc.).

De plus, l'exercice physique et les thérapies comportementales devraient être incitées. Par exemple, on devrait considérer que dans certains cas, l'acquisition d'un animal de compagnie peut abaisser la FCR [63]. Par ailleurs, le Suisse (patient ou médecin) étant hanté par le sport, tout médecin devrait avoir pour but de motiver la part de la population qui se

contente d'être spectateur (environ les $\frac{3}{4}$ à devenir active. La pratique régulière d'une activité sportive ne fait pas que de diminuer la FCR, combattre l'obésité, la survenue de diabète sucré et d'hypertension artérielle, elle diminue aussi le risque de cancer du colon, les états anxieux et dépressifs et finalement la mortalité. Elle augmente la sensation de bien être et le «tissu» social [64–66].

Selon deux simulations théoriques (l'une basées sur l'étude des «bus santé» genevois, l'autre sur l'analyse de deux larges études: NHANES (citée ci-dessus) et CARDIA (Coronary Artery Risk Development in Young Adults) visant à déterminer l'effet d'une campagne incitant à l'exercice physique sur une augmentation de la consommation énergétique dans la population, il semblerait qu'une pratique régulière de 15–20 minutes/jour d'exercice physique supplémentaire diminuerait effectivement l'obésité et ses corollaires, donc possiblement la FCR élevée [67, 68].

Bien que l'effet sur la FCR à long terme de ces politiques incitantes à l'exercice ne soient pas connus, plusieurs programmes globaux (WHO-Move for Health, CINDI) [69] et nationaux sont en cours d'évaluation, tels aux Etats-Unis (America on the Move, the CDC' Promoting Physical Activity Program), en Amérique du Sud (Muevete Bogota ou Agita Sao Paolo), en Australie / Nouvelle-Zélande (Push Play, Australian mass media campaign) et en Europe (Slow-Up en Suisse) et des résultats «préliminaires» démontrent qu'une approche combinée de la santé (conseils de santé, cours de nutrition, exercice physique en groupe, coaching mental) augmente non seulement le nombre de personnes pratiquants un sport mais surtout diminuent efficacement certains facteurs de risque comme le tabagisme ou l'hypertension artérielle [70–73].

Enfin, parce qu'il y a actuellement suffisamment d'évidences pour démontrer son efficacité, un traitement médicamenteux chronotrope (négatif) devrait être prescrit aux patients présentant un *infarctus du myocarde*, un *diabète sucré et/ou insuffisance cardiaque congestive*. Chez les *patients hypertendus*, un consensus d'experts a été édité récemment par Palatini et al. [11] qui souligne l'importance clinique et pronostique d'une FCR élevée. Pour finir et parce que jusqu'ici on ne le connaît pas l'importance d'une diminution médicamenteuse de la fréquence cardiaque sur l'espérance de vie, l'indication d'un traitement médicamenteux chronotrope dans la *population générale* ne devrait être envisagée qu'après un changement du mode de vie et devrait être

laissée à la discrétion du médecin, en espérant qu'une large étude multicentrique adresse le sujet dans un proche avenir.

«Dis-moi ton pouls et je te dirai combien tu vivras.»

Références

- 1 Cook S, Togni M, Schaub MC, et al. High heart rate: a cardiovascular risk factor? *Eur Heart J*. 2006;27(20):2387–93.
- 2 Copie X, Hnatkova K, Staunton A, et al. Predictive power of increased heart rate versus depressed left ventricular ejection fraction and heart rate variability for risk stratification after myocardial infarction. Results of a two-year follow-up study. *J Am Coll Cardiol*. 1996;27(2):270–6.
- 3 Dyer AR, Persky V, Stamler J, et al. Heart rate as a prognostic factor for coronary heart disease and mortality: findings in three Chicago epidemiologic studies. *Am J Epidemiol*. 1980;112(6):736–49.
- 4 Disegni E, Goldbourt U, Reicher-Reiss H, et al. The predictive value of admission heart rate on mortality in patients with acute myocardial infarction. SPRINT Study Group. Secondary Prevention Reinfarction Israeli Nifedipine Trial. *J Clin Epidemiol*. 1995;48(10):1197–205.
- 5 Hathaway WR, Peterson ED, Wagner GS, et al. Prognostic significance of the initial electrocardiogram in patients with acute myocardial infarction. GUSTO-I Investigators. Global Utilization of Streptokinase and t-PA for Occluded Coronary Arteries. *JAMA*. 1998;279(5):387–91.
- 6 Diaz A, Bourassa MG, Guertin MC, et al. Long-term prognostic value of resting heart rate in patients with suspected or proven coronary artery disease. *Eur Heart J*. 2005;26(10):967–74.
- 7 Gillman MW, Kannel WB, Belanger A, et al. Influence of heart rate on mortality among persons with hypertension: the Framingham Study. *Am Heart J*. 1993;125(4):1148–54.
- 8 Benetos A, Rudnichi A, Thomas F, et al. Influence of heart rate on mortality in a French population: role of age, gender, and blood pressure. *Hypertension*. 1999;33(1):44–52.
- 9 Thomas F, Rudnichi A, Bacri AM, et al. Cardiovascular mortality in hypertensive men according to presence of associated risk factors. *Hypertension*. 2001;37(5):1256–61.
- 10 Palatini P, Thijs L, Staessen JA, et al. Predictive value of clinic and ambulatory heart rate for mortality in elderly subjects with systolic hypertension. *Arch Intern Med*. 2002;162(20):2313–21.
- 11 Palatini P, Benetos A, Grassi G, et al. Identification and management of the hypertensive patient with elevated heart rate: statement of a European Society of Hypertension Consensus Meeting. *J Hypertens*. 2006;24(4):603–10.
- 12 Benetos A, Thomas F, Bean KE, et al. Role of modifiable risk factors in life expectancy in the elderly. *J Hypertens*. 2005;23(10):1803–8.
- 13 Menotti A, Mulder I, Nissinen A, et al. Prevalence of morbidity and multimorbidity in elderly male populations and their impact on 10-year all-cause mortality: the FINE study (Finland, Italy, Netherlands, Elderly). *J Clin Epidemiol*. 2001;54(7):680–6.
- 14 Palatini P, Casiglia E, Julius S, et al. High heart rate: a risk factor for cardiovascular death in elderly men. *Arch Intern Med*. 1999;159(6):585–92.
- 15 Kannel WB, Kannel C, Paffenbarger RS, Jr., et al. Heart rate and cardiovascular mortality: the Framingham Study. *Am Heart J*. 1987;113(6):1489–94.
- 16 Kristal-Boneh E, Silber H, Harari G, et al. The association of resting heart rate with cardiovascular, cancer and all-cause mortality. Eight year follow-up of 3527 male Israeli employees (the CORDIS Study). *Eur Heart J*. 2000;21(2):116–24.

- 17 Filipovsky J, Ducimetiere P, Safar ME. Prognostic significance of exercise blood pressure and heart rate in middle-aged men. *Hypertension*. Sep 1992;20(3):333–9.
- 18 Seccareccia F, Pannozzo F, Dima F, et al. Heart rate as a predictor of mortality: the MATISS project. *Am J Public Health*. 2001;91(8):1258–63.
- 19 Fujiura Y, Adachi H, Tsuruta M, et al. Heart rate and mortality in a Japanese general population: an 18-year follow-up study. *J Clin Epidemiol*. May 2001;54(5):495–500.
- 20 Gillum RF, Makuc DM, Feldman JJ. Pulse rate, coronary heart disease, and death: the NHANES I Epidemiologic Follow-up Study. *Am Heart J*. 1991;121(1 Pt 1):172–7.
- 21 Levine HJ. Rest heart rate and life expectancy. *J Am Coll Cardiol*. 1997;30(4):1104–6.
- 22 Azbel M. Universal biological scaling and mortality. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1994;91(26):124537.
- 23 Ferrari R. Editorial: heart rate. *Eur Heart J*. 2003;5(suppl G):G1–2.
- 24 Dobson GP. On being the right size: heart design, mitochondrial efficiency and lifespan potential. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2003;30(8):590–7.
- 25 Singh BN. Increased heart rate as a risk factor for cardiovascular disease. *Eur Heart J*. 2003;5(suppl G):G3–9.
- 26 Martin LJ, Comuzzie AG, Sonnenberg GE, et al. Major quantitative trait locus for resting heart rate maps to a region on chromosome 4. *Hypertension*. 2004;43(5):1146–51.
- 27 Ranade K, Jorgenson E, Sheu WH, et al. A polymorphism in the beta1 adrenergic receptor is associated with resting heart rate. *Am J Hum Genet*. 2002;70(4):935–42.
- 28 Wilk JB, Myers RH, Zhang Y, et al. Evidence for a gene influencing heart rate on chromosome 4 among hypertensives. *Hum Genet*. 2002;111(2):207–13.
- 29 Cook S. Coronary artery disease, nitric oxide and oxidative stress: the «Yin-Yang» effect a Chinese concept for a worldwide pandemic. *Swiss Med Wkly*. 2006;136(7–8):103–13.
- 30 Cook S, Hugli O, Egli M, et al. Clustering of cardiovascular risk factors mimicking the human metabolic syndrome X in eNOS null mice. *Swiss Med Wkly*. 2003;133(25–26):360–3.
- 31 Sartori C, Lepori M, Scherrer U. Interaction between nitric oxide and the cholinergic and sympathetic nervous system in cardiovascular control in humans. *Pharmacol Ther*. 2005;106(2):209–20.
- 32 Shen W, Ochoa M, Xu X, et al. Role of EDRF/NO in parasympathetic coronary vasodilation following carotid chemoreflex activation in conscious dogs. *Am J Physiol*. 1994;267(2 Pt 2):H605–13.
- 33 Goodson AR, Leibold JM, Gutterman DD. Inhibition of nitric oxide synthesis augments centrally induced sympathetic coronary vasoconstriction in cats. *Am J Physiol*. 1994;267(4 Pt 2):H1272–1278.
- 34 Hare JM, Keaney JF, Jr., Balligand JL, et al. Role of nitric oxide in parasympathetic modulation of beta-adrenergic myocardial contractility in normal dogs. *J Clin Invest*. 1995;95(1):360–6.
- 35 Hare JM, Kim B, Flavahan NA, et al. Pertussis toxin-sensitive G proteins influence nitric oxide synthase III activity and protein levels in rat heart. *J Clin Invest*. 1998;101(6):1424–31.
- 36 Keaney JF, Jr., Hare JM, Balligand JL, et al. Inhibition of nitric oxide synthase augments myocardial contractile responses to beta-adrenergic stimulation. *Am J Physiol*. 1996;271(6 Pt 2):H2646–52.
- 37 Chowdhary S, Vaile JC, Fletcher J, et al. Nitric oxide and cardiac autonomic control in humans. *Hypertension*. 2000;36(2):264–9.
- 38 Choate JK, Danson EJ, Morris JF, et al. Peripheral vagal control of heart rate is impaired in neuronal NOS knockout mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2001;281(6):H2310–7.
- 39 Jumrussirikul P, Dinerman J, Dawson TM, et al. Interaction between neuronal nitric oxide synthase and inhibitory G protein activity in heart rate regulation in conscious mice. *J Clin Invest*. 1998;102(7):1279–85.
- 40 Palatini P, Casiglia E, Pauletto P, et al. Relationship of tachycardia with high blood pressure and metabolic abnormalities: a study with mixture analysis in three populations. *Hypertension*. 1997;30(5):1267–73.
- 41 Antic V, Van Vliet BN, Montani JP. Loss of nocturnal dipping of blood pressure and heart rate in obesity-induced hypertension in rabbits. *Auton Neurosci*. 2001;90(1–2):152–7.
- 42 Carroll JF, Thaden JJ, Wright AM, et al. Loss of diurnal rhythms of blood pressure and heart rate caused by high-fat feeding. *Am J Hypertens*. 2005;18(10):1320–6.
- 43 Cook S, Hugli O, Egli M, et al. Partial gene deletion of endothelial nitric oxide synthase predisposes to exaggerated high-fat diet-induced insulin resistance and arterial hypertension. *Diabetes*. 2004;53(8):2067–72.
- 44 Wilkinson GS, South JM. Life history, ecology and longevity in bats. *Aging Cell*. 2002;1(2):124–31.
- 45 Colin P, Ghaleh B, Monnet X, et al. Effect of graded heart rate reduction with ivabradine on myocardial oxygen consumption and diastolic time in exercising dogs. *J Pharmacol Exp Ther*. 2004;308(1):236–40.
- 46 Colin P, Ghaleh B, Monnet X, et al. Contributions of heart rate and contractility to myocardial oxygen balance during exercise. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2003;284(2):H676–82.
- 47 Heidland UE, Strauer BE. Left ventricular muscle mass and elevated heart rate are associated with coronary plaque disruption. *Circulation*. 2001;104(13):1477–82.
- 48 Guth BD, Heusch G, Seitelberger R, et al. Mechanism of beneficial effect of beta-adrenergic blockade on exercise-induced myocardial ischemia in conscious dogs. *Circ Res*. 1987;60(5):738–46.
- 49 Simonsen S, Ihlen H, Kjekshus JK. Haemodynamic and metabolic effects of timolol (Blocadren) on ischaemic myocardium. *Acta Med Scand*. 1983;213(5):393–8.
- 50 Hjalmarson A. Significance of reduction in heart rate in cardiovascular disease. *Clin Cardiol*. 1998;21(12 Suppl 2):II3–7.
- 51 Hjalmarson A, Gilpin EA, Kjekshus J, et al. Influence of heart rate on mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 1990;65(9):547–53.
- 52 Kjekshus JK. Importance of heart rate in determining beta-blocker efficacy in acute and long-term acute myocardial infarction intervention trials. *Am J Cardiol*. 1986;57(12):F43–9.
- 53 No authors listed. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet*. 1999;353(9146):9–13.
- 54 No authors listed. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet*. 1999;353(9169):2001–7.
- 55 Hjalmarson A, Goldstein S, Fagerberg B, et al. Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and well-being in patients with heart failure: the Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in congestive heart failure (MERIT-HF). MERIT-HF Study Group. *JAMA*. 2000;283(10):1295–302.
- 56 Packer M, Bristow MR, Cohn JN, et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. *N Engl J Med*. 1996;334(21):1349–55.
- 57 Packer M, Coats AJ, Fowler MB, et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2001;344(22):1651–8.
- 58 Lechat P, Hulot JS, Escolano S, et al. Heart rate and cardiac rhythm relationships with bisoprolol benefit in chronic heart failure in CIBIS II Trial. *Circulation*. 2001;103(10):1428–33.
- 59 Beere PA, Glagov S, Zarins CK. Retarding effect of lowered heart rate on coronary atherosclerosis. *Science*. 1984;226(4671):180–2.
- 60 Beere PA, Glagov S, Zarins CK. Experimental atherosclerosis at the carotid bifurcation of the cynomolgus monkey. Localization, compensatory enlargement, and the sparing effect of lowered heart rate. *Arterioscler Thromb*. 1992;12(11):1245–53.
- 61 Kaplan JR, Manuck SB, Adams MR, et al. Inhibition of coronary atherosclerosis by propranolol in behaviorally predisposed monkeys fed an atherogenic diet. *Circulation*. 1987;76(6):1364–72.

- 62 Coburn AF, Grey RM, Rivera SM. Observations on the relation of heart rate, life span, weight and mineralization in the digoxin-treated A-J mouse. *Johns Hopkins Med J.* 1971; 128(4):169–93.
- 63 Allen K, Shykoff BE, Izzo JL, Jr. Pet ownership, but not ace inhibitor therapy, blunts home blood pressure responses to mental stress. *Hypertension.* 2001;38(4):815–20.
- 64 Lee IM, Hsieh CC, Paffenbarger RS, Jr. Exercise intensity and longevity in men. The Harvard Alumni Health Study. *JAMA.* 1995;273(15):1179–84.
- 65 Paffenbarger RS, Jr., Hyde RT, Wing AL, et al. The association of changes in physical-activity level and other lifestyle characteristics with mortality among men. *N Engl J Med.* 1993;328(8):538–45.
- 66 Blair SN, Kohl HW, 3rd, Barlow CE, et al. Changes in physical fitness and all-cause mortality. A prospective study of healthy and unhealthy men. *JAMA.* 1995;273(14):1093–8.
- 67 Hill JO, Wyatt HR, Reed GW, et al. Obesity and the environment: where do we go from here? *Science.* 2003;299(5608): 853–5.
- 68 Morabia A, Costanza MC. Does walking 15 minutes per day keep the obesity epidemic away? Simulation of the efficacy of a populationwide campaign. *Am J Public Health.* 2004; 94(3):437–40.
- 69 WHO. Move For Health. Website: <http://www.who.int/move-forhealth/publications/en/>.
- 70 Bulc M, Fras Z, Zaletel-Kragelj L. Twelve-year blood pressure dynamics in adults in Ljubljana area, Slovenia: contribution of WHO Countrywide Integrated Noncommunicable Diseases Intervention Program. *Croat Med J.* 2006;47(3): 469–77.
- 71 Pardell H, Roure E, Drygas W, et al. East-west differences in reported preventive practices. A comparative study of six European areas of the WHO-CINDI programme. *Eur J Public Health.* 2001;11(4):393–6.
- 72 Ulmer H, Diem G, Bischof HP, et al. Recent trends and sociodemographic distribution of cardiovascular risk factors: results from two population surveys in the Austrian WHO CINDI demonstration area. *Wien Klin Wochenschr.* 2001;113(15–16):573–9.
- 73 Wieseemann A, Metz J, Nuessel E, et al. Four years of practice-based and exercise-supported behavioural medicine in one community of the German CINDI area. *Countrywide Integrated Non-Communicable Diseases Intervention. Int J Sports Med.* 1997;18(4):308–15.