



건강예측 요인으로서의 안정시심박수의 가치와 의미

박동혁¹, 전용관^{1,2,3}

¹연세대학교 스포츠 응용산업학과, ²암당뇨운동의학센터[ICONS], ³신촌세브란스 암예방센터

The Prognostic Value of Resting Heart Rate for Health Status

Dong-Hyuk Park¹, Justin Y. Jeon^{1,2}

¹Department of Sports Industry Studies, Yonsei University, Seoul; ²Exercise Medicine Center for Diabetes and Cancer Patients, ICONS and ³Department of Sport Industry Studies, Yonsei University, Seoul, Korea

PURPOSE: Resting heart rate[RHR] is a simple, inexpensive, non-invasive, and ubiquitously collected vital sign. Further, heart rate information is now more readily accessible to the general population due to the popularity of wearable devices, capable of measuring RHR. Purpose of the current review paper are to summarize 1) literature which report associations between RHR and health outcomes, and 2) to suggest the use of RHR as a new health indicator

METHODS: We performed a search, including reviews and original papers, on the PubMed and Korean Information Service System (KISS) electronic databases of articles assessing the association between RHR and the risk and prognosis of diseases. For our search strategy, we used combinations of the following key terms: resting heart rate, cardiovascular disease, hypertension and cancer.

RESULTS: RHR's prognostic value as a marker of general health, has received considerable attention recently. Studies have consistently shown clear associations of elevated RHR with cardiovascular disease [CVD], type 2 diabetes, and even cancer [prevalence, incidence and mortality]. Due to strong association between RHR and health outcomes, RHR may be used as a preliminary health indicator, to detect undiagnosed cardiometabolic diseases and cancer. However, it is still unclear whether elevated RHR is one of the risk markers or risk factors in diseases of our interest. Factors associated with RHR include aerobic fitness, physical activity, body mass, smoking, drinking, sleep duration, and stress. Changing these modifiable lifestyle components coincide with general health recommendations, which would improve one's health.

CONCLUSIONS: RHR may reflect disease risk and changes lifestyles which may affect health outcomes. Therefore, due to the ease of measurement, lowering RHR may be a new target for better health.

Key words: Resting heart rate, Diabetes, CVD, Cancer, Health status

안정시심박수와 건강

많은 사람들이 안정시심박수를 이용하여 건강을 예측한다는 개념을 생소하게 생각하기도 하지만, 사실 우리 생명을 심장의 박동이 시작할 때에 시작하고, 멈출 때에 끝이 난다. 많은 아버지와 어머니들이 결코 잊을 수 없는 순간은, 뱃속에 있는 아이의 심장박동 소리를 처음

들을 때이다. 부모가 아이의 심장박동 소리를 들으며 기뻐하듯이, 태아 역시 엄마의 심장박동 소리를 들으며 엄마의 자궁 속에서 자란다. 태아는 자신의 청력이 발달되기 전부터 엄마의 심장 소리를 온 몸으로 느끼며, 엄마의 심박이 불규칙하게 될 때에 불안해했을 수도, 혹은 안정적으로 될 때에 마음이 편안해졌을 수도 있다. 어쩌면, 이러한 이유 때문에 전세계 원시 음악에 드림의 형태가 있으며, 우리는 특정 '비트'

Corresponding author: Justin Y. Jeon Tel +82-2-2123-6197 Fax +82-2-2123-6197 E-mail *jjeon@yonsei.ac.kr

Keywords 안정시 심박수, 당뇨, 심혈관 질환, 암, 건강상태

Received 6 Feb 2020 Revised 20 Feb 2020 Accepted 25 Feb 2020

© This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

를 들을 때에 흥분하게 되고 또한, 특정 ‘비트’를 들을 때에 마음이 안정되는지도 모르겠다.

많은 고전 문헌에서 심장에 대해 설명을 하지만, 서양의 그림에서 의사 환자의 심박수를 확인하고 있는 것은 1356년 ‘Aldebrande de Florence’의 그림에서 나온다. 물론 동양의학에서는 이보다 훨씬 전에 진맥에 대한 기록이 있다. 이렇듯 심장박동은 오랫동안 인간의 생명과 연관 지어 시대와 지역을 넘어 사용되고 있으며, 이와 관련하여 심장박동수와 동물의 수명과 관련되어 재미있는 가설 또한 제기된다. 일반적으로 작은 동물일수록 큰 동물에 비해 심장박동수가 빠르고 수명은 짧다. 생쥐(Mouse)의 경우 심박수가 약 600-650 beat per minute (bpm) 정도 되며 수명은 약 2년이며, 그보다 큰 시궁쥐(Rat)의 경우 심박수는 약 300-400 bpm이며 수명은 2-3.5년 정도 된다[1]. 실제로 이런 원리를 이용하여 안정시심박수와 수명과의 관계를 수학적 공식으로 규명하기도 하였으며, Levine [1]은 인간이 살면서 약 30억 번 정도 심박수가 정해져 있다면 평균 심박수를 70 bpm에서 60 bpm으로 낮출 경우 인간의 수명을 80세에서 93.3세로 늘릴 수 있다는 재미있는 가설을 내놓기도 하였다.

그런데 실제로 안정시심박수와 향후 생기는 질병과의 관계는 학계에 1944년도에 Levy et al. [2]이 발표하였다. 2차 세계대전 당시 징집대상 장병들 중에 순간적으로 안정시심박수가 100 bpm인 경우(transient tachycardia)에는 이후 누운 상태에서 반복 측정을 실시하였고, 그때에도 100 bpm 이상일 때 징집대상에서 제외되었다. Levy et al. [2]은 22,741명을 대상으로 Transient tachycardia가 향후 고혈압, 건강상의 이유로의 조기 퇴직, 그리고 조기 사망과의 관계를 연구하였고, transient tachycardia가 있는 경우 향후 고혈압이 생길 확률이 높았으며, transient tachycardia와 고혈압을 둘 다 가지고 있는 경우 조기 퇴직과 심혈관질환과 신장질환으로 인한 사망의 확률이 높은 것을 규명하였다.

1948년도에 시작된 The Framingham Study에 포함된 심혈관질환이 없던 5,070명의 데이터를 이용하여 30년간 추적하여 조사한 결과, 안정시심박수가 높을수록 심혈관질환으로 인한 사망과 전원인 사망률(All-cause mortality)이 증가하였으며, 이런 현상은 여자보다 남자에게서 더욱 유의한 것으로 보고하였다[3]. 안정시심박수가 향후 질병 발병과 사망과의 연관성과 어떠한 관계가 있는지를 규명한 초창기 연구와 더불어 최근 안정시심박수와 질환의 유병률, 발병률 그리고 특정원인으로 인한 사망률(disease-specific mortality)과의 관계에 대한 논문이 지속적으로 발표되고 있다[4-6]. 본 논문에서는 안정시심박수와 질환의 유병률, 발병률 그리고 사망과의 관계에 대해 알아보고(Table 1), 건강 예측변인으로서 안정시심박수의 가치에 대해 논의해 보고자 한다.

안정시심박수와 대사증후군 유병률과의 관계

대사증후군은 인슐린저항성증후군이라고 하기도 하며 복부비만, 높은 중성지방과 혈당, 혈압 그리고 낮은 고밀도 콜레스테롤을 진단기준으로 삼는다. 대사증후군 자체는 직접적인 신체 이상을 초래하지는 않지만, 향후 고혈압, 당뇨병 그리고 심혈관질환으로 발전할 수 있기 때문에 대사증후군 환자는 적극적으로 관리해 주어야 한다. Lee et al. [7]은 2008년 11월부터 2009년 2월까지 경기도 소재 M병원에서 실시한 건강검진에 참여한 대상자 856명을 대상으로 안정시심박수와 대사증후군 유병률과의 관계를 조사하였고, Body mass index (BMI)가 23 kg/m² 미만이며 안정시심박수가 76 bpm 미만인 그룹에 비해 BMI가 23 kg/m² 미만이라고 하더라도 안정시심박수가 76 bpm 이상인 경우 대사증후군 유병률이 약 7배 높았으며, BMI가 23 kg/m² 이상이고 안정시심박수도 76 bpm 이상인 경우에는 대사증후군 유병률이 무려 약 33배 높은 것으로 발표하였다. 위 연구의 결과가 의미 있는 결과이긴 하지만, 단일 병원 건강검진에 참여한 상대적으로 적은 대상자를 분석한 결과였다면, 이후 Park et al. [8]은 단일 의료기관이 아닌 안정시심박수와 대사증후군 유병률과의 관계를 2012년 5기 국민건강영양조사에 참여한 대상자 5,870명을 대상으로 조사하였다. 그 결과 안정시심박수가 60 bpm 미만인 대상자와 비교해 60 bpm 이상인 대상자의 대사증후군 유병률이 유의하게 높은 것을 확인하였으며, 80 bpm 이상인 경우 대사증후군 유병률이 2.34배 이상 높은 것을 확인하였다. 이런 안정시심박수가 대사증후군과 연관성이 있다는 유사한 연구 결과는 국내외 다양한 연구를 통해 확인되었다[9-13].

안정시심박수와 제2형 당뇨병과의 관계

안정시심박수와 제2형 당뇨병(이하 당뇨병) 유병률과의 관계는 국민건강영양조사 2010-2012년에 참여한 18,640명의 데이터를 이용하여 Yang et al. [14]이 조사하였으며, 남녀 모두에게서 안정시심박수가 60 bpm 미만인 대상자와 비교해 안정시심박수가 60-70 bpm 대상자들에게서 혈당과 중성지방이 유의하게 높았고, 90 bpm이 넘는 대상자는 혈당과 당화혈색소, 그리고 중성지방이 매우 유의하게 높은 것을 확인할 수 있었다. 더불어 Yang et al. [14]은 안정시심박수가 60 bpm 미만인 대상자와 비교해 안정시심박수가 90 bpm 이상인 대상자는 당뇨병 유병률이 무려 남자의 경우 3.85배, 여자의 경우 3.34배나 높은 것을 확인하였다. 이어서 Kim et al. [15]이 건강증진센터프로그램에 참여한 5,124명의 국민건강보험공단자료를 이용하여 안정시심박수와 당뇨병과의 관계를 확인한 결과 안정시심박수가 가장 낮은 4분위(<69 bpm) 대상자들과 비교해 가장 높은 4분위(>80 bpm)에 포함된 대상자의 경우 당뇨병 유병률이 2.76배 높은 것을 확인하였다[15].

Table 1. Summary table of association between RHR and health outcomes

Metabolic syndrome		
Lee et al. [7]	Compared to participants with a BMI below 23 kg/m ² and RHR below 76 bpm, participants' BMI over 23 kg/m ² and RHR over 76 bpm have 33 times higher risk of metabolic syndrome.	Data from single institution
Park et al. [8]	Compared to participants with a RHR below 60 bpm, participants with a RHR over 80 bpm have 2.34 times higher prevalence of metabolic syndrome.	Data from KNHNES, year 2012
Yang et al. [14]	Compared to participants with a RHR of 60 bpm, participants with a RHR over 90 bpm 3.34 times higher prevalence of metabolic syndrome.	Data from KNHNES, year 2010–2012
Prevalence of Type 2 diabetes		
Yang et al. [14]	Compared to participants with a RHR of 60 bpm, participants with a RHR over 90 bpm had 3.85 times higher odd of having type 2 diabetes.	Data from KNHNES, year 2010–2012
Kim et al. [15]	Compared with participants in the first quartile of RHR (below 69 bpm), participants in the fourth quartile of RHR (higher than 80 bpm) had 2.76 times higher odds of having type 2 diabetes.	National Health Insurance Corporation Data
Incident of Type 2 diabetes		
Kim et al. [16]	Compared with participants' whose RHR did not change over 2 years, participants' RHR increase over 10 bpm had 1.31 times higher incident of type 2 diabetes even after adjusting for glycometabolic parameters and baseline RHR.	Korean Genome and Epidemiology Study
Lee et al. [17]	Comparing against participants in the lowest (below 60 bpm) category of RHR, participants in the highest (over 80 bpm) category had 1.69 times higher incidence of type 2 diabetes.	The Health Professionals Follow-up Study
Prevalence of hypertension		
Yang et al. [14]	Compared to participants with a RHR of 60 bpm, participants with a RHR over 90 bpm had 2.75 times higher odd of having hypertension in men. No association was found in women.	Data from KNHNES, year 2010–2012
Kim et al. [15]	Compared with participants in the first quartile of RHR (below 69 bpm), participants in the fourth quartile of RHR (higher than 80 bpm) had 1.27 times higher odds of having hypertension.	National Health Insurance Corporation Data
Ferrieres & Ruidavets [19]	Participants unaware of their hypertension had significant adjusted odds ratios for high RHR categories [RHR 75-85 bpm: 2.11 (1.37 to 3.23) RHR above 85/min: 4.71 (2.06 to 10.78)]. People treated for hypertension show no association between RHR and hypertension.	MONitoring of trends and determinants in Cardiovascular disease (MONICA project)
Cardiovascular diseases		
Aune et al. [22]	The summary relative risk per 10 beats per minute increase in RHR was 1.07 for coronary heart disease, 1.09 for sudden cardiac death, 1.18 for heart failure, 1.06 for total stroke, 1.15 for cardiovascular disease.	Meta-analysis
Jensen et al. [5]	The relative risk of cardiovascular disease mortality per 10 bpm increase in RHR was 1.06 in never smokers, 1.11 in former smokers, 1.15 in moderate smokers, and 1.13 in heavy smokers.	The Copenhagen City Heart Study
Jouven X et al. [27]	Men with RHR higher than 75 bpm had 3.8 fold increased relative risk of sudden death and twice the risk of fatal myocardial infarction, cardiovascular and total mortality compared with those with RHR below 60 bpm.	Paris Prospective Study
Cancer		
Park et al. [32]	After adjustment for various risk factors, patients in the highest quartile of RHR (over 81 bpm) had a significantly 6.18 times higher risk of advanced adenoma recurrence, compared to those in the lowest quartile (below 66 bpm)	CRC survivor cohort of Severance Hospital, Seoul, Korea
Lee et al. [33]	After adjustment for prognostic factors, patients in the highest quintile of RHR (above 85 bpm) had 1.69 times higher breast cancer-specific mortality and 1.49 times higher cancer recurrence compared to those in the lowest quintile (below 68 bpm) in breast cancer patients.	Severance hospital breast cancer registry
Seviiri et al. [35]	Compared with participants with RHR lower than 60 bpm, 1.4 times higher cancer mortality was observed among participants' RHR higher than 90 bpm.	The Melbourne Collaborative Cohort Study

RHR, Resting heart rate; bpm, beat per minute; KNHNES, The Korean National Health and Nutrition Examination Survey.

이렇듯 안정시심박수가 당뇨병 유병률과 높은 상관관계가 있음이 확인되었지만, 안정시심박수가 한국인에서 당뇨병 발생과 어떤 관계가 있는지는 Kim et al. [16]의 연구를 통해 규명되었다. Kim et al. [16]은 2년간의 안정시심박수의 변화가 향후 10년 이내 당뇨병 발병과 어떤 관련성이 있는지를 연구하였고, 그 결과 안정시심박수가 감소하거나 변하지 않은 대상자들에 비해 5 bpm 이상 증가한 경우 당뇨병 발생이

19% 증가하였으며, 10 bpm 이상 증가한 경우 당뇨병 발생이 30% 이상 증가한 것을 확인하였다. 이러한 결과는 처음 연구 개시 때 대상자의 안정시심박수와 당화혈색소를 통제하고도 유사한 결과를 보였다. 안정시심박수의 변화와 당뇨병 발병과의 관계는 고혈압 약을 복용하지 않는 그룹과 운동을 참여하지 않는 그룹에서 더욱 명확하게 나타났다. 안정시심박수와 당뇨병 발생과의 관계는 최근 미국 남성 31,156명

(2,338명 당뇨병)을 대상으로 20년간 추적 조사한 결과 안정시심박수가 60 bpm 미만인 그룹에 비해 80 bpm 이상인 그룹에서 당뇨병 발생 위험이 1.69배 높았으며, 이러한 결과는 안정시심박수에 영향을 줄 수 있는 고혈압 약물 복용자와 아예 고혈압환자 전체를 제외시켰을 때에도 유사하게 나타났다[17].

안정시심박수와 고혈압과의 관계

안정시심박수와 당뇨병과의 매우 높은 상관관계와는 달리 안정시심박수와 고혈압과의 관계는 좀 더 면밀히 살펴볼 필요가 있다. 왜냐하면, 고혈압 약물 중에 가장 흔히 사용되는 베타 차단제(beta-blocker)는 혈압을 낮추고 동시에 안정시심박수 또한 낮추기 때문이다[18]. 따라서, 안정시심박수와 고혈압유병률과의 관계를 조사할 때에는 베타차단제를 복용하는 대상자를 제외하고 분석하는 것이 바람직하다. 그러나, 대규모 코호트 연구에서 약물복용에 대한 정보를 가지고 있지 않은 경우도 있고, 혹은 설문지 응답 중 대상자가 잘못 응답을 한 경우 자칫 약물복용정보가 잘못 기입되는 경우도 있다. 그럼에도 불구하고, Yang et al. [14]이 국민건강영양조사 자료를 이용해 분석한 결과를 보면, 안정시심박수가 60 bpm 미만인 남자와 비교해 90 bpm 이상인 남자에게서 2.75 배 높은 고혈압 유병률을 관찰할 수 있다. 그러나 이러한 안정시심박수와 고혈압유병률과의 관계는 여자에게서는 나타나지 않았다. 또한, 국민건강보험공단자료를 이용하여 분석한 결과 안정시심박수 69 bpm 미만인 대상자들과 비교해 80 bpm 이상인 대상자들에게서 1.27배 높은 고혈압유병률을 확인할 수 있었다[15]. 하지만 동일한 그룹에서 관찰된 높은 안정시심박수와 당뇨병 유병률과의 관계(2.76배)를 고려할 때 상대적으로 안정시심박수와 고혈압유병률과의 관계는 낮았다.

서두에서 언급했듯이 고혈압 약을 복용할 경우 혈압과 안정시심박수 모두에게 영향을 줄 수 있기 때문에, 고혈압 약 복용은 혼란 변수가 될 수 있다. 이러한 관점에서 Ferrieres & Ruidavets [19]가 발표한 논문은 의미 있는 결과를 제시하고 있다. Ferrieres & Ruidavets [19]는 총 1,175명을 대상으로 안정시심박수와 고혈압유병률과의 관계를 조사하였는데, 대상자를 고혈압치료를 받고 있는 고혈압 환자와 고혈압을 가지고 있지만 스스로 자신의 고혈압유병을 인지하지 못하여 치료를 받고 있지 않은 고혈압환자로 나누어 분석한 결과, 고혈압 치료를 받고 있는 고혈압환자는 안정시심박수와 고혈압유병률과 유의한 관계가 없었던 반면, 고혈압 치료를 받지 않는 고혈압환자의 경우 안정시심박수가 65 bpm 미만인 그룹에 비해 85 bpm 이상인 그룹에서 고혈압 유병률이 4.71배 높은 것을 확인할 수 있었다. 이와 유사한 결과가 고혈압이 흡시 있다고 하더라도 대부분 치료를 받지 않는 청소년에게도 확인되어[20], 안정시심박수가 혈압과 관련성이 있는 것으로 사료된다. 하지만, 안정시심박수가 고혈압의 예측요인으로 가치가 있는지에 대한 논

의는 아직 명확하지 않은 것으로 보이며, 특히 여성에게서 그러하다.

안정시심박수와 심혈관질환과의 관계

역학연구들(Epidemiological studies)은 안정시심박수는 심혈관질환으로 인한 사망률과 매우 밀접한 관련이 있다고 보고하고 있다[21,22]. 또한, 임상연구 역시 베타 차단제가 안정시심박수를 낮춤으로 인해 협심증과 심근경색 그리고 심부전의 예후를 개선한다고 발표하였다[23-26]. Jensen et al. [5]은 코펜하겐에 거주하는 16,516명을 대상으로 안정시심박수가 10 bpm 증가할 때마다 전체사망률과 심혈관질환으로 인한 사망률이 6% 증가한다고 보고하였으며, 안정시심박수가 10 bpm 증가할 때 사망률은 흡연을 전혀 하지 않은 대상자에게서 6%, 흡연 경험이 있지만 금연한 대상자에게 11%, 그리고 흡연자에게서 13% 증가한다는 것을 발표하였다. Jouven et al. [27]은 42-53세의 대상자 7,746명을 추적 조사한 결과, 안정시심박수가 75 bpm 이상인 경우, 60 bpm 미만인 대상자와 비교해 돌연사(Sudden death)가 3.8배, 심근경색과 심혈관질환으로 인한 사망이 2배 높은 것을 규명하였다. Aune et al. [6]은 안정시심박수와 심혈관질환과의 관계를 규명하기 위해 87개의 전향적 코호트 연구를 종합하여 분석한 메타분석에서 안정시심박수가 10 bpm 이 증가할 때에 관상동맥질환은 7%, 심장돌연사는 9%, 심부전으로 인한 사망은 18%, 뇌졸중으로 인한 사망은 6% 그리고, 심혈관질환으로 인한 사망은 15% 증가한다고 규명하였다.

실험연구와 임상연구들은 조기 심근경색을 경험한 환자들을 대상으로 심장조영술을 실시한 결과 지속적으로 상승되어 있는 안정시심박수는 직접적으로 관상동맥경화의 발생과 관련성이 있다고 제안하고 있으며, 그 기전은 대사와 관련이 있을 뿐 아니라 혈관내막압의 증가로 인한 역학적 관련성이 있다고 보고하였다[28]. 또한, 6개월 이내 심혈관조영술을 2회 이상 실시한 환자들을 대상으로 후향적으로 조사한 결과 안정시심박수가 80 bpm 이상인 대상자는 동맥경화성 플라그(Plaque)의 파열의 위험이 증가되어 있음을 관찰하였다[29]. 이 외에도 많은 연구들이 안정시심박수와 심장질환과의 관계를 규명하였고, 거의 대부분의 연구들은 높은 안정시심박수는 높은 심장질환의 위험과 관련이 있으며, 이로 인한 사망과도 관련성이 있다고 보고하였다.

안정시심박수와 암과의 관계

최근에는 비만 및 대사성질환과 관련성이 높은 대장암, 유방암 그리고 전립선암 등의 발병이 선진국을 중심으로 매우 빠르게 증가하고 있다. Min et al. [30]은 안정시심박수와 대장암 유병률과의 관계를 알아보기 위해 국민건강영양조사 2005년부터 2014년까지의 자료를 조사한 결과, 안정시심박수가 가장 낮은 4분위에 속하는 대상자와 비교해

가장 높은 4분위에 속하는 대상자는 대장암 유병률이 3배 높았으며, 안정시심박수 10 bpm 이 증가할 때 마다 대장암 유병률이 30% 높아지는 것을 확인하였다. 안정시심박수와 대장암과의 관계를 추가적으로 규명하기 위해 대장암 환자와 연령, 성별, 체중, 음주, 흡연, 혈압, 당뇨병력 그리고 고지혈증정도가 유사한 [Matching] 대조군과 비교했을 때, 대장암 환자들에게서 안정시심박수가 4 bpm (68 ± 0.3 vs. 72.2 ± 0.3 bpm)이 높은 것으로 확인되었다[31]. 또한, 이미 대장암을 치료받은 생존자들 300명을 대상으로 안정시심박수와 암의 예후와의 관련성 8년간 추적하여 조사한 결과, 안정시심박수가 81-120 bpm에 속한 그룹에서, 45-66 bpm에 속한 그룹과 비교해 Advanced Adenoma 발생이 6.183 배 증가한 것이 관찰되었다[32]. 또한, 대상자를 안정시심박수 70 bpm 이상과 미만으로 나누어 분석하였을 때에도, 70 bpm 이상인 그룹에 비해 70 bpm 미만인 그룹에서 Adenoma recurrence가 유의하게 낮았다[32]. 이러한 연구 결과를 종합해 볼 때에 안정시심박수는 대장암의 발병과 매우 밀접한 관계가 있는 것을 알 수 있다.

Lee et al. [33]은 높은 안정시심박수가 혹시 암 환자의 예후의 예측 요인이 될 수 있는 지 확인하기 위하여 암 치료가 종료된 1-3기 유방암 환자 4,786명을 대상으로 9년간 추적한 데이터를 분석한 결과, 안정시심박수가 가장 낮은 5분위에 속하는 유방암 환자와 비교해서, 안정시심박수가 가장 높은 5분위에 속하는 유방암 환자는 전체 사망률이 1.57배, 유방암사망률이 1.95배, 유방암 재발이 1.49배 증가한 것을 확인하였다. 비만과 낮은 신체활동과 더불어 인슐린 저항성은 유방암 재발의 위험을 높인다는 연구에 근거하여, 혹시 높은 유방암 환자의 높은 안정시심박수가 인슐린저항성 및 대사 지표와 관련성이 있는지 규명하기 위하여 4,890명의 1-3기 유방암 환자를 대상으로 조사하였다[34]. 연구 결과 안정시심박수가 가장 낮은 5분위에 속하는 유방암 환자와 비교해 가장 높은 5분위에 속하는 유방암환자의 혈압(125 vs. 128 mmHg, 76 vs. 79 mmHg), 중성지방(94 vs. 113 mg/dL), 혈당(96 vs. 104 mg/dL)이 유의하게 높고 고밀도콜레스테롤(53 vs. 51 mg/dL)은 낮은 것을 확인하였다[34].

이러한 안정시심박수와 암의 관계는 전향적 코호트 연구를 통해서도 검증되었는데, Seviiri et al. [35]은 45,514명을 21.9년 동안 추적한 결과 안정시심박수가 60 bpm 미만인 대상자들과 비교하여 90 bpm 이상인 경우 전체 사망률이 1.67배 증가하고, 암으로 인한 사망률 또한 1.40 배 증가한다고 규명하였다. 또한, 이런 전향적 코호트 연구의 결과를 종합한 Aune et al. [6]의 메타분석 연구결과 안정시심박수가 10 bpm 증가할 때에 암으로 인한 사망률이 14% 증가하는 것을 보고하였다.

안정시심박수는 질환의 위험지표인가(risk marker), 위험요인인가(risk factor)?

지금까지 안정시심박수는 대사증후군, 심혈관질환, 뇌혈관질환, 당

노병, 그리고 암 위험과도 관련성이 있음을 서술하였다. 그렇다면, 안정시심박수는 이러한 질환의 위험이 증가했다는 것을 반영하는 위험지표(risk marker)인가? 아니면 실제적으로 질환을 유발하는 위험요인(risk factor)인가? 이러한 질문에 답하기 위해 Beere et al. [36]은 시노물구스 원숭이(Cynomolgus Monkeys) 6마리를 대상으로 동방결절(sinoatrial node)을 제거한 후, 고지방 고콜레스테롤 식이를 6개월간 제공하면서, Sham 수술을 받은 원숭이 8마리와 고지방 고콜레스테롤 식이만 제공한 원숭이들과 비교 관찰을 하였다. 동방결절 제거 수술을 받은 원숭이의 평균 심박수는 148 ± 11 bpm에서 103 ± 20 bpm으로 감소하였으며, 동일한 다이어트를 한 동방결절 수술을 받지 않은 원숭이들에 비해 심혈관 협착이 감소한 것을 확인하였다. 이러한 결과는 느려진 심장박동수 자체가 다른 대사질환 지표의 변화와는 상관없이 동맥경화와 협착과 관련 있다고 저자는 주장하고 있다.

실제로 약물을 이용하여 심박수를 낮추는 것의 임상적 효과를 검증하기 위하여 2개의 대규모 임상연구가 진행되었다[37]. Fox et al. [38]은 BEAUTIFUL TRIAL에서 혈압 등에는 영향을 주지 않지만, 안정시심박수를 낮추는 Ivabradine 복용이 심혈관질환 혹은 좌심실수축기능 이상(Left ventricular systolic dysfunction)이 있는 환자(N=10,917명, 781개 센터, 33개국)의 심혈관질환으로 인한 사망, 심근경색으로 인한 입원 그리고 심부전에 미치는 영향을 조사하였다. 그 결과, Ivabradine은 안정시 심박수를 6 bpm 낮추었으나, 주효과변인에는 유의한 영향을 미치지 않은 것으로 확인되었다. 하지만, 추가적으로 원래부터 안정시심박수가 70 bpm 이상인 그룹과 미만인 그룹으로 나누어 Ivabradine의 효과를 검증해본 결과, 안정시심박수가 70 bpm 이상인 그룹에서는 병원에 입원하는 횟수가 유의하게 감소한 것을 확인하였다. 이 연구의 결과는 원래부터 안정시심박수가 낮은 그룹에서는 추가적으로 약물 복용을 통해 안정시심박수를 낮춘다고 하더라도 심혈관질환관련 큰 유익이 없지만, 안정시심박수가 70 bpm 이상인 경우에는 심혈관질환 관련 유익성이 있을 수 있음을 규명하였다. 이후 Fox et al. [39]은 안정시심박수가 70 bpm 이상인 협심증을 가지고 있는 환자들을 대상으로 Ivabradine의 효과를 18개월간 추적하여 검증한 결과 심혈관질환으로 인한 사망과 병원입원율(주효과변인)을 24% 감소시킨 것을 확인하였다.

BEAUTIFUL trial이 Ivabradine 5 mg을 심혈관질환이 있거나 좌심실수축기능이상인 환자들을 대상으로 효과를 검증했다면, SHIFT trial은 Ivabradine 7.5 mg (하루 2회 복용)을 심부전이 있거나 좌심실심박출문제(35% 이상 감소)가 있으며 안정시심박수가 70 bpm 이상인 환자 6,558명을 대상으로 처치군(3,268명)과 대조군(3,290명)으로 나누어 약물의 복용이 심혈관질환으로 인한 사망과 심부전악화로 인한 입원에 미치는 영향을 조사하였다[4]. 연구 대상자들을 총 22.9개월을 추적한 결과, Ivabradine의 복용은 심부전악화로 인한 입원율을 36% 감소시켰다.

이러한 연구들의 결과를 종합해 보면, 심박수를 낮추는 것만으로 심혈관질환 관련 위험요인을 감소시킬 수 있으며, 특히 이런 효과는 원래 안정시심박수가 높거나 심장기능에 이상이 있는 환자들에게 더 효과적이라고 할 수 있다[4]. 또한, 높은 안정시심박수는 심장돌연사, 심혈관질환으로 인한 사망과 심부전의 위험지표일뿐 아니라 위험요인인 것으로 사료된다[40]. 하지만, 심장기능이 정상인 사람들 중에 안정시 심박수가 높은 사람들이 대사증후군, 당뇨병, 고혈압 그리고 암의 유병률 혹은 발병률이 높은 것은 어떻게 설명할 것인가? 안정시심박수와 대사성질환의 위험과 이로 인한 사망과의 관계를 현재까지 발표된 연구들의 결과에 근거해 볼 때, 높은 안정시심박수는 이런 질환의 위험요인 보다는 위험지표인 것으로 사료된다[41,42]. 하지만, 높은 안정시심박수와 질환과의 관계를 더 깊이 이해하기 위해서는 안정시심박수의 결정요인이 무엇인지에 대해 알아야 한다.

안정시심박수에 미치는 요인(결정요인) (Table 2)

일반적으로 안정시심박수는 자율신경계 중 교감신경과 비교감신경 조절에 의해 결정된다고 알려져 있다. 따라서 교감신경이 더욱 활성화되는 심리적으로 긴장한 상황일 때 일반적으로 안정시심박수는 상승한다. 하지만, 이런 일시적으로 안정시심박수에 영향을 주는 심리적 변인 외에도 식습관과 생활습관 역시 안정시심박수에 매우 큰 영향을 준다. 흔히 ‘운동선수심장(Athletes’ heart)’으로 잘 알려져 있듯이, 마라톤과 크로스컨트리 스키 같은 지구력 종목의 운동선수들은 심장의 기능과 형태가 변화되어 있고, 그 결과 매우 낮은 안정시심박수를 보이고 있다[43]. 지구력 운동선수들에게서 나타나는 서맥(Bradycardia)이 심장의 구조적 변화 때문인지, 아니면 높은 Vagal tone 때문인지에 대한 논쟁의 답이 아직 명확하지는 않지만[44-46], 극단적인 고강도 지구력 운동이 아니더라도 달리기와 자전거타기와 같은 유산소 운동을 꾸준히 수행한 경우 안정시심박수는 낮아진다. 따라서, 안정시심박수의 대표적인 결정 요인들 중 하나는 유산소운동 능력이라고 할 수 있다. 또한, 안정시심박수에 영향을 주는 요인 중에 하나는 성별이다. 일반적

으로 남성보다 여성들의 안정시심박수가 약간 증가되어 있으나, 왜 그런지에 대한 명확한 기전은 아직 설명되어지지 않고 있다. 비만 역시 안정시심박수와 관련이 있지만[47, 48] 아직 비만이 독립적으로 안정시 심박수를 증가시키는지, 아니면 비만인에게 흔히 나타나는 고혈압과 인슐린 저항성이 안정시심박수를 높이는지에 대한 연구는 부족하다. 이 외에, 자율신경계조절 계통의 약물, 특히 고혈압 치료제로 많이 사용되는 베타차단제는 안정시심박수를 낮추는 대표적인 약물로 알려져 있다[49].

안정시심박수를 낮추기 위한 생활습관

안정시심박수에 낮출 수 있는 가장 좋은 생활습관 중 하나는 운동일 것이다[50, 51]. Huang et al. [50]은 유산소운동을 중재한 연구 13개의 결과를 종합해서 운동군과 대조군의 안정시심박수를 관찰하는 메타분석 연구를 진행했으며, 운동군에서 평균 6 bpm 정도 감소하는 것을 확인하였다. 그리고, 운동이 안정시심박수를 낮추는 효과는 노인들에게서, 그리고 특히 운동 중재를 30주 이상 지속한 장기운동중재 연구에서 관찰되었다. 좀 더 운동이 어떻게 안정시심박수를 낮추는지 구체적으로 알아보기 위하여 Souza et al. [52]은 시궁쥐(Rat)와 생쥐(Mouse)를 하루 한 시간 일주일에 5일, 12주간 운동을 시키고 운동이 안정시심박수에 미치는 영향을 조사하였다. 연구결과 12주간의 운동이 쥐의 RR 인터벌을 늘리고, 분당 심박수를 낮추는 것을 확인하였고, 분당심박수의 감소는 쥐의 최대산소섭취량과 역상관계가 있음을 규명하였다. Souza et al. [52]은 더 나아가 Propranolol (Sympathetic)과 Atopine (Parasympathetic) 약물을 투여한 후에도 운동군에서 심박수가 낮은 것을 확인하여, 운동이 안정시심박수를 낮추는 주 변인은 자율신경계가 아니라는 것을 확인하였다. Souza et al. [43]은 추가적인 실험을 통해 운동이 안정시심박수를 낮추는데 funny current (I_f)가 중요한 역할을 하며, I_f 를 통제(Block)한 경우, 운동군과 대조군에 포함된 쥐의 안정시심박수가 차이가 나지 않는 것을 규명하였다. 그런데, I_f 를 통제하는 약이 바로 Ivabradine이고, 이 약을 통해 심박수를 낮추는 임

Table 2. Factors influencing RHR and their relationship with health outcomes

Non-modifiable factors		
Sex	Female has higher RHR	Association between RHR and health outcomes is more evident in male.
Age	Young people have higher RHR	Association between RHR and health outcomes is similar between young and old.
Modifiable factors		
PA	PA lowers RHR	Both higher PA and lower RHR are associated with better health outcomes.
Fitness	Higher fitness is associated with lower RHR	Both higher fitness and lower RHR are associated with better health outcomes.
Obesity	Obesity is associated with higher RHR	Both obesity and higher RHR are associated with poor health outcomes.
Smoking	Smoking is associated with higher RHR	Both smoking and higher RHR are associated with poor health outcomes. Association between RHR and health outcomes are more evident among current smokers.
Stress	Stress is associated with higher RHR	Stress and higher RHR are associated with poor health outcomes.
Medications	Beta-blocker and ivabradine lower RHR	Lowering RHR with medications may elicit better health outcomes.

RHR, Resting Heart Rate; PA, Physical activity.

상 효과를 검증하는 연구가 앞에서 언급한 BEAUTIFUL과 SHIFT Trial이다. 이렇듯 안정시심박수를 낮추는 가장 효과적인 방법은 정기적인 운동이며, 운동은 안정시심박수를 낮출 뿐 아니라, 혈압, 고지혈증과 인슐린저항성을 낮추고, 심혈관계질환을 예방하고 치료하며, 더 나아가 암을 예방하고 재발을 막는 데에도 뛰어난 효과가 있다[53,54].

규칙적인 운동 외에도 충분한 수면과 규칙적인 수면습관 역시 안정시심박수에 영향을 미친다. 수면부족과 안정시심박수 상승과 관련해서는 많은 연구가 있지만, 최근 Fitbit이 제시한 100만 명 이상의 데이터에 근거해 보면 동일한 수면양이라고 하더라도, 늦게 잠자리에 드는 사람들의 안정시심박수가 높은 것을 알 수 있다[55]. 이러한 결과는 주야간 나누어 교대근무를 하는 직종에 있는 사람이나 혹은 항공사에서 근무를 하여 수면시간이 일정하지 않은 직종에 종사하는 사람들이 높은 대사성질환 혹은 암 발병과 연관성이 있다는 연구의 결과와도 관련이 있을 수 있다[56,57]. 따라서, 규칙적인 운동과 수면을 포함한 생활습관 개선을 통해 안정시심박수를 낮추는 것은 여러가지 건강상 이득을 가져올 수 있다. 이외에도 음주와 흡연을 안정시심박수를 높이는 것으로 나타나, 술을 줄이고 금연을 하는 것 역시 안정시심박수를 낮추는 방법임을 알 수 있다. 정기적인 운동, 수면습관, 금연 및 금주와 더불어 체중감량까지 한다면, 안정시심박수는 낮아질 것이다. 이런 생활습관을 오랫동안 유지한다면, 안정시심박수가 낮아질 뿐 아니라, 다양한 질병의 위험 역시 낮아질 것으로 사료된다.

새로운 건강 목표 '안정시심박수 낮추기'

BEAUTIFUL TRIAL과 SHIFT TRIAL에서 봤듯이, 안정시심박수 낮춤을 통해 가장 큰 건강상 이익을 볼 수 있는 사람들은 심장질환이 있는 사람들과 안정시심박수가 70 bpm 이상인 사람들일 것이다. 물론 안정시심박수 70 bpm은 매우 정상적인 수치이다. 선행연구를 조사해 볼 때에 60 bpm 미만인 사람들에 비해 60-70 bpm 혹은 70-80 bpm 인 경우도 당뇨병, 암 유병률이 증가하는 것을 볼 때에, 70 bpm 이상이 비정상이기 때문이 아니라 60 bpm 미만 카테고리에 건강한 사람들이 많이 속하기 때문일 것으로 생각된다. 하지만, 앞에서도 제시하였듯이 안정시심박수가 80 혹은 90 bpm 이상인 경우, 생활습관 개선을 통해 안정시심박수를 낮출 경우 질환의 발생을 예방하거나 예후를 개선하는데 도움이 될 것이다. 그동안, 규칙적인 운동과 수면습관, 체중감량, 금주와 금연이 건강에 좋다는 것을 다 알고 있지만, 실제로 이런 좋은 생활습관의 실천이 우리 몸에 미치는 영향을 스스로 느끼기에는 오랜 시간이 소요되는 경우가 많다. 물론 병원에서 혈액검사 등을 통해 실질적인 변화를 알 수도 있지만, 병원에 가지 않고도 안정시심박수 측정은 언제 어디서나 손쉽게 할 수 있다. 따라서 생활습관의 변화가 우리에게 어떤 영향을 미치는지 즉각적으로 알 수 있는 안정시심박수는

새로운 건강증진을 위한 목표로 활용될 수 있을 것이다. 앞으로 대한민국의 국민이 '안정시심박수 낮추기'라는 새로운 건강 목표로, 운동을 포함한 건강에 유익을 주는 생활습관 실천을 통해 보다 건강해질 수 있기를 기대한다.

결론 및 요약

안정시심박수는 Vital Sign으로 병원에서 측정 기록하고, 우리도 손쉽게 자가 측정할 수 있는 가장 기본적인 생체정보이다. 정상 안정시심박수로 60-100 bpm 으로 제시하고 있지만, 60 bpm 미만인 사람과 비교해 70 bpm, 혹은 80 bpm, 90 bpm 이상인 경우 다양한 대사성질환과 심혈관질환을 가지고 있을 위험이 증가하며, 더 나아가 암의 위험과 사망률까지도 증가한다. 높은 안정시심박수는 음주와 흡연과 같은 건강에 해로운 생활습관과 혹은 신체 구성(비만)을 반영하기도 하고, 스트레스와 같은 심리 상태를 반영하기도 한다. 따라서, 우리가 손쉽게 측정할 수 있는 안정시심박수를 이용하여 우리의 건강을 예측하고, 더 나아가 '안정시심박수 낮추기'라는 목표를 가지고 운동, 체중감량, 금연과 같은 좋은 생활습관을 유도하는 하나의 방법으로 사용할 수 있다.

CONFLICT OF INTEREST

이 논문 작성에 있어서 어떠한 조직으로부터 재정을 포함한 일체의 지원을 받지 않았으며, 논문에 영향을 미칠 수 있는 어떠한 관계도 없음을 밝힌다.

ORCID

Dong-Hyuk Park <https://orcid.org/0000-0002-2545-3132>

Justin Y Jeon <https://orcid.org/0000-0001-7978-4271>

REFERENCES

1. Levine HJ. Rest heart rate and life expectancy. *Journal of the American College of Cardiology*. 1997;30(4):1104-6.
2. Levy RL, White PD, Stroud WD, Hillman CC. Transient Tachycardia Prognostic Significance Alone and in Association with Transient Hypertension. *Jama*. 1944;129(9):585-588.
3. Kannel WB, Kannel C, Paffenbarger RS Jr., Cupples LA. Heart rate and cardiovascular mortality: the Framingham Study. *American Heart Journal*. 1987;113(6):1489-94.
4. Bohm M, Swedberg K, Komajda M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A,

- et al. Heart rate as a risk factor in chronic heart failure [SHIFT]: the association between heart rate and outcomes in a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2010;376(9744):886-94.
5. Jensen MT, Marott JL, Jensen GB. Elevated resting heart rate is associated with greater risk of cardiovascular and all-cause mortality in current and former smokers. *International Journal of Cardiology*. 2011; 151(2):148-54.
 6. Aune D, Sen A, o'Hartaigh B, Janszky I, Romundstad PR, Tonstad S, et al. Resting heart rate and the risk of cardiovascular disease, total cancer, and all-cause mortality - A systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *Nutrition Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 2017;27(6):504-17.
 7. Lee CA, Lee JA, Jeon JA. The relationship between resting heart rate and risk factors of metabolic syndrome in Korean adults. *Korean Journal of Obesity*. 2013;22(4):222-30.
 8. Park HA, Lee JA, Kim JY, Kim DI, Jeon JY. The relationship between resting heart rate and prevalence of metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus in Korean adult - The fifth Korea National Health and Nutrition Examination Survey 2012. *Korean Journal of Obesity*. 2015;24(3):166-74.
 9. Gao X, Zhou Y, Guo YC, Chen Q, Lei XY, Hu HP. Association between Elevated Resting Heart Rate and Metabolic Syndrome in a Community-Based Population. *Chin Med J [Engl]*. 2018;131(8):1003-4. PubMed PMID: 29664066. PMCID: PMC5912047. Epub 2018/04/18.
 10. Han CY, Luo XP, Zhang M, Zhang L, Ren YC, Wang BY, et al. [Association between resting heart rate and metabolic syndrome: a cohort study]. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*. 2016;37(12): 1653-7.
 11. Kang SJ, Ha GC, Ko KJ. Association between resting heart rate, metabolic syndrome and cardiorespiratory fitness in Korean male adults. *J Exerc Sci Fit*. 2017;15(1):27-31.
 12. Oda E, Aizawa Y. Resting heart rate predicts metabolic syndrome in apparently healthy non-obese Japanese men. *Acta Diabetol*. 2014; 51(1):85-90.
 13. Wu X, Du R, Hu C, Cheng D, Ma L, Li M, et al. Resting heart rate is associated with metabolic syndrome and predicted 10-year risk of cardiovascular disease: a cross-sectional study. *J Diabetes*. 2019;11(11): 884-94.
 14. Yang HI, Kim HC, Jeon JY. The association of resting heart rate with diabetes, hypertension, and metabolic syndrome in the Korean adult population: The fifth Korea National Health and Nutrition Examination Survey. *Clin Chim Acta*. 2016;455:195-200.
 15. Kim DI, Yang HI, Park JH, Lee MK, Kang DW, Chae JS, et al. The association between resting heart rate and type 2 diabetes and hypertension in Korean adults. *Heart*. 2016;102(21):1757-62.
 16. Kim G, Lee YH, Jeon JY, Bang H, Lee BW, Kang ES, et al. Increase in resting heart rate over 2 years predicts incidence of diabetes: A 10-year prospective study. *Diabetes Metab*. 2017;43(1):25-32.
 17. Lee DH, de Rezende LFM, Hu FB, Jeon JY, Giovannucci EL. Resting heart rate and risk of type 2 diabetes: A prospective cohort study and meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev*. 2019;35(2):e3095.
 18. Messerli FH, Bangalore S. Resting heart rate and cardiovascular disease: the beta-blocker-hypertension paradox. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008;51(3):330-1; author reply 1-2.
 19. Ferrieres J, Ruidavets JB. Association between resting heart rate and hypertension treatment in a general population. *Am J Hypertens*. 1999;12(6):628-31.
 20. Kwok SY, So HK, Choi KC, Lo AF, Li AM, Sung RY, et al. Resting heart rate in children and adolescents: association with blood pressure, exercise and obesity. *Arch Dis Child*. 2013;98(4):287-91.
 21. Zhang D, Wang W, Li F. Association between resting heart rate and coronary artery disease, stroke, sudden death and noncardiovascular diseases: a meta-analysis. *CMAJ: Canadian Medical Association journal= journal de l'Association medicale canadienne*. 2016;188(15): E384-E92 Epub.
 22. Aune D, Sen A, O'Hartaigh B, Janszky I, Romundstad PR, Tonstad S, et al. Resting heart rate and the risk of cardiovascular disease, total cancer, and all-cause mortality - A systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *Nutrition Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 2017;27(6):504-17.
 23. Van Der Vring JA, Daniels MC, Holwerda NJ, Withagen PJ, Schelling A, Cleophas TJ, et al. Combination of calcium channel blockers and beta-adrenoceptor blockers for patients with exercise-induced angina pectoris: a double-blind parallel-group comparison of different classes of calcium channel blockers. *Netherlands Working Group on Cardiovascular Research (WCN)*. *Br J Clin Pharmacol*. 1999;47(5):493-8.
 24. Lechat P, Escolano S, Golmard JL, Lardoux H, Witchitz S, Henneman JA, et al. Prognostic value of bisoprolol-induced hemodynamic effects in heart failure during the Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS). *Circulation*. 1997;96(7):2197-205.
 25. Metra M, Torp-Pedersen C, Swedberg K, Cleland JG, Di Lenarda A, Komajda M, et al. Influence of heart rate, blood pressure, and beta-blocker dose on outcome and the differences in outcome between

- carvedilol and metoprolol tartrate in patients with chronic heart failure: results from the COMET trial. *European Heart Journal*. 2005;26(21):2259-68.
26. Gullestad L, Wikstrand J, Deedwania P, Hjalmarsen A, Egstrup K, Elkayam U, et al. What resting heart rate should one aim for when treating patients with heart failure with a beta-blocker? Experiences from the Metoprolol Controlled Release/Extended Release Randomized Intervention Trial in Chronic Heart Failure (MERIT-HF). *Journal of the American College of Cardiology*. 2005;45(2):252-9.
 27. Jouven X, Zureik M, Desnos M, Guerot C, Ducimetiere P. Resting heart rate as a predictive risk factor for sudden death in middle-aged men. *Cardiovasc Res*. 2001;50(2):373-8.
 28. Perski A, Olsson G, Landou C, de Faire U, Theorell T, Hamsten A. Minimum heart rate and coronary atherosclerosis: independent relations to global severity and rate of progression of angiographic lesions in men with myocardial infarction at a young age. *American heart journal*. 1992;123(3):609-16.
 29. Subsets of ambulatory myocardial ischemia based on heart rate activity. Circadian distribution and response to anti-ischemic medication. The Angina and Silent Ischemia Study Group (ASIS). *Circulation*. 1993;88(1):92-100.
 30. Min JH, Lee, D.H., Kim, J.Y., Kang, D.W., An, K.Y., Jeon, J.Y. The Association between Resting Heart Rate and Colorectal Cancer Prevalence in Korean adults: The Korean National Health and Nutrition Examination Survey[KNHANES] 2005-2014. *The Korean Journal of Physical Education*. 2018;57(2):509-18.
 31. Kwon YJ, Lee HS, Cho MR, Kim SN, Jeon JY, Kim NK, et al. Association between Resting Heart Rate and Colorectal Cancer: Results from a Case-Controlled Study. *Int J Environ Res Public Health*. 2019;16(16).
 32. Park J, Kim JH, Park Y, Park SJ, Cheon JH, Kim WH, et al. Resting heart rate is an independent predictor of advanced colorectal adenoma recurrence. *PLoS One*. 2018;13(3):e0193753.
 33. Lee DH, Park S, Lim SM, Lee MK, Giovannucci EL, Kim JH, et al. Resting heart rate as a prognostic factor for mortality in patients with breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2016;159(2):375-84.
 34. Lee MK, Lee DH, Park S, Kim SI, Jeon JY. Relationship between resting heart rate and metabolic risk factors in breast cancer patients. *Clin Chim Acta*. 2018;486:104-9.
 35. Seviiri M, Lynch BM, Hodge AM, Yang Y, Liew D, English DR, et al. Resting heart rate, temporal changes in resting heart rate, and overall and cause-specific mortality. *Heart*. 2018;104(13):1076-85.
 36. Beere PA, Glagov S, Zarins CK. Retarding effect of lowered heart rate on coronary atherosclerosis. *Science*. 1984;226(4671):180-2.
 37. Fox K, Ferrari R, Tendera M, Steg PG, Ford I, Committee BS. Rationale and design of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of ivabradine in patients with stable coronary artery disease and left ventricular systolic dysfunction: the morbidity-mortality Evaluation of the I[f] inhibitor ivabradine in patients with coronary disease and left ventricular dysfunction [BEAUTIFUL] study. *American heart journal*. 2006;152(5):860-6.
 38. Fox K, Ford I, Ferrari R. Ivabradine in stable coronary artery disease. *The New England Journal of Medicine*. 2014;371(25):2435.
 39. Fox K, Ford I, Steg PG, Tardif JC, Tendera M, Ferrari R, et al. Bradycardia and atrial fibrillation in patients with stable coronary artery disease treated with ivabradine: an analysis from the SIGNIFY study. *European Heart Journal*. 2015;36(46):3291-6.
 40. Fox K, Komajda M, Ford I, Robertson M, Bohm M, Borer JS, et al. Effect of ivabradine in patients with left-ventricular systolic dysfunction: a pooled analysis of individual patient data from the BEAUTIFUL and SHIFT trials. *European Heart Journal*. 2013;34(29):2263-70. PubMed PMID: 23536611. Epub 2013/03/29. Eng.
 41. Escobar C, Barrios V. High resting heart rate: a cardiovascular risk factor or a marker of risk? *European Heart Journal*. 2008;29(22): 2823-4.
 42. Gosse P. Heart rate: risk factor, risk marker. *Ann Cardiol Angeiol [Paris]*. 1998;47(6):438-9.
 43. Azevedo LF, Perlingeiro PS, Hachul DT, Gomes-Santos IL, Brum PC, Allison TG, et al. Sport Modality Affects Bradycardia Level and Its Mechanisms of Control in Professional Athletes. *Int J Sports Med*. 2014;35(11):e3.
 44. Boyett MR, D'Souza A, Zhang H, Morris GM, Dobrzynski H, Monfredi O. Viewpoint: is the resting bradycardia in athletes the result of remodeling of the sinoatrial node rather than high vagal tone? *Journal of Applied Physiology*. 2013;114(9):1351-5.
 45. Maron BJ, Pelliccia A. The heart of trained athletes: cardiac remodeling and the risks of sports, including sudden death. *Circulation*. 2006; 114(15):1633-44.
 46. Molina GE, Porto LG, Fontana KE, Junqueira LF Jr. Unaltered R-R interval variability and bradycardia in cyclists as compared with non-athletes. *Clin Auton Res*. 2013;23(3):141-8.
 47. Strandheim A, Halland H, Saeed S, Cramariuc D, Hetland T, Lonnebakken MT, et al. Obesity-associated metabolic changes influence resting and peak heart rate in women and men. *Scand Cardiovasc J*. 2015;

- 49(6):337-43.
48. Gonzales JU, Hadri O. Role of heart rate in the relation between regional body fat and subendocardial viability ratio in women. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2016;43(9):789-94.
49. Zhao YX, Li YP, Gao F, Ma HY, Wang ZJ, Han HY, et al. Heart rate distribution and predictors of resting heart rate after initiation of beta-blocker treatment in patients with coronary artery disease: REsults of Sympathetic Evaluation And Research of China [RESEARCH] study. *Chin Med J [Engl]*. 2013;126(18):3460-3.
50. Huang G, Shi X, Davis-Brezette JA, Osness WH. Resting heart rate changes after endurance training in older adults: a meta-analysis. *Medicine and Science in Sports and Exercise*. 2005;37(8):1381-6.
51. Reimers AK, Knapp G, Reimers CD. Effects of Exercise on the Resting Heart Rate: A Systematic Review and Meta-Analysis of Interventional Studies. *J Clin Med*. 2018;7(12).
52. D'Souza A, Bucchi A, Johnsen AB, Logantha SJ, Monfredi O, Yanni J, et al. Exercise training reduces resting heart rate via downregulation of the funny channel HCN4. *Nat Commun*. 2014;5:3775.
53. Hollekim-Strand SM, Bjorgaas MR, Albrektsen G, Tjonna AE, Wisloff U, Ingul CB. High-intensity interval exercise effectively improves cardiac function in patients with type 2 diabetes mellitus and diastolic dysfunction: a randomized controlled trial. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;64(16):1758-60.
54. Kim ES, Im JA, Kim KC, Park JH, Suh SH, Kang ES, et al. Improved insulin sensitivity and adiponectin level after exercise training in obese Korean youth. *Obesity [Silver Spring]*. 2007;15(12):3023-30.
55. Hodgkins K. Fitbit heart rate data shows which people have the best cardiac health. *Health & Fitness*, <https://www.digitaltrends.com/health-fitness/fitbit-resting-heart-rate-study/>. 2018 August 31, 2018.
56. Fritschi L, Valerie Gross J, Wild U, Heyworth JS, Glass DC, Erren TC. Shift work that involves circadian disruption and breast cancer: a first application of chronobiological theory and the consequent challenges. *Occup Environ Med*. 2018;75(3):231-4. PubMed PMID: 28775132. Epub 2017/08/05.
57. Hansen J. Night Shift Work and Risk of Breast Cancer. *Curr Environ Health Rep*. 2017;4(3):325-39.