

단기간의 허혈전처치가 좌식으로 인한 하지 혈관 기능 장애에 미치는 영향

경상국립대학교 체육교육과¹, 서울시립대학교 스포츠과학과²

원 종 화¹ · 제 세 영²

Effects of Prior Short-term Ischemic Preconditioning on Sitting-Induced Lower Limb Vascular Dysfunction in Healthy Men

Jong-Hwa Won¹, Sae Young Jae²

¹Department of Physical Education, Gyeongsang National University, Jinju,

²Department of Sports Science, University of Seoul, Seoul, Korea

Purpose: The purpose of the study was to examine whether a 7-day ischemic preconditioning (IPC) intervention would attenuate the prolonged sitting-induced lower limb vascular dysfunction in healthy men.

Methods: In a randomized control trial, 12 healthy men (age, 24.9±2.6 years) were assigned to either a 7-day IPC intervention (6×5 minutes of bilateral thigh cuff occlusions at 200 mm Hg) or a sham control group (6×5 minutes of bilateral thigh cuff occlusions at 20 mm Hg). After the 7-day IPC intervention, the participants underwent a 4-hour prolonged sitting. We measured blood pressure, central blood pressure, and superficial femoral artery flow-mediated dilation at baseline (before intervention), pre-sitting (after intervention), post-2-hour sitting, and post-4-hour sitting.

Results: During the 4-hour sitting time, blood pressure and central blood pressure did not significantly change from baseline in any group. However, superficial femoral artery flow-mediated dilation decreased from baseline more so in the sham control group (5.2±1.9 to 1.7±1.2) compared with the IPC group (4.6±2.2 to 3.1±1.5, $p=0.015$ for interaction).

Conclusion: These findings demonstrate that a 7-day IPC protected against lower limb vascular dysfunction during prolonged sitting in healthy men.

Keywords: Ischemic preconditioning, Sedentary behavior, Vascular system injuries

Received: July 25, 2022 Revised: September 8, 2022

Accepted: November 8, 2022

Correspondence: Sae Young Jae

Department of Sport Science, University of Seoul, 163

Seoulsiripdae-ro, Dongdaemun-gu, Seoul 02504, Korea

Tel: +82-2-6490-2953, Fax: +82-2-6490-5204

E-mail: syjae@uos.ac.kr

Copyright ©2022 The Korean Society of Sports Medicine

© This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://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.

서론

현대인들에게 만연한 좌식 생활은 대사질환의 독립적인 위험 요인이며, 심혈관계 질환 및 조기 사망률을 증가시키는 것으로 알려져 있다¹⁻³.

장시간 좌식(prolonged sitting)은 하지 동맥의 혈류(blood flow)와 전단응력(shear stress)을 감소시키고, 내피세포의 산화질소(nitric oxide) 발현 저하로 인해 하지 혈관 내피세포 기능 장애를

일으키게 된다⁴⁶. 장시간 좌식에 의한 반복적인 하지 혈관 기능 손상은 궁극적으로 동맥경화증을 야기시킬 수 있으므로, 좌식 생활은 현대인의 주요한 건강학적 문제로 여겨진다. 장시간 좌식 중 발생하는 하지 혈관 기능 감소를 효과적으로 억제하거나 개선시킬 수 있는 방안을 제시하는 것은 현대인의 주요 건강학적 문제를 해결하기 위해 중요하다.

허혈전처치(ischemic preconditioning, IPC)는 인체의 상지 또는 하지에 혈압 커프를 이용해 세포 손상이 일어나지 않을 정도의 짧은 시간(4-5분)의 압박-이완을 통한 허혈-재관류를 반복하는 방법이다. Murry 등⁷의 동물실험에서 관상동맥에 5분 정도의 짧은 시간 동안 허혈-재관류를 반복 시행한 결과, 후속된 장시간 동안의 허혈에 심장 괴사 범위가 감소하는 심장 보호 효과를 발견하였다. 이후 여러 후속 연구에서 인체의 다른 조직에서도 IPC의 보호 효과에 대한 근거가 제시되고 있으며⁸⁻⁹, 그중 혈관 기능에도 보호 또는 예방 효과가 있는 것으로 보고되어 있다¹⁰⁻¹².

IPC의 혈관 기능 보호 효과에 대한 정확한 기전은 밝혀지지 않았지만, 항산화 방어 기전의 형성, 산화스트레스 및 염증의 발현 감소, 산화질소 생성 등이 제시되고 있다¹³.

IPC가 혈관 기능에 긍정적인 영향을 미친다는 선행연구들을 살펴봤을 때, IPC가 좌식으로 야기되는 하지 혈관 기능 장애에 대해 억제 효과가 있을 것으로 생각된다. 본 연구의 목적은 IPC가 좌식이 야기하는 하지 혈관 기능 장애를 억제하는지 확인하는 데에 있다.

연구 방법

1. 연구 대상

본 연구는 건강한 성인 남성 12명을 대상으로 하였다. 모든 참가자를 대상으로 기초 설문지를 통해 현재 복용 중인 약물, 가족 병력, 신체 활동 수준을 조사하였다. 혈압 및 체질량지수, 안정 시 심전도를 측정하여 특별한 임상적 소견이 없는 자로 선발하였다. 실험 전 모든 참가자들에게 연구의 목적과 내용을 충분히 설명하고 동의서를 작성한 후 실험에 참여하도록 하였다. 본 연구의 모든 절차는 서울시립대학교 생명윤리위원회(Institutional Review Board)의 승인을 받아 진행하였다. 참가자의 신체적 특성은 Table 1과 같다.

2. 실험 설계

본 연구의 참가자들은 IPC 집단과 통제처치(sham control) 집단으로, 각각 무선 할당 배치(randomized assignment)하였다.

Table 1. Physical characteristics of the subject

Variable	Mean±SD
Age (yr)	24.9±2.6
Body mass index (kg/m ²)	24.8±2.7
Systolic blood pressure (mm Hg)	120.5±9.6
Diastolic blood pressure (mm Hg)	69.8±4.9
Central systolic blood pressure (mm Hg)	102.0±8.1
Central diastolic blood pressure (mm Hg)	70.4±4.9

SD: standard deviation.

혼란 변수의 영향을 최소화하기 위해 참가자들은 측정 12시간 전부터 격렬한 운동을 제한하였으며, 8시간 이상 공복 상태를 유지하고 흡연과 알코올 섭취 및 카페인 섭취를 삼가도록 하였다.

처치 전 사전 측정을 하였으며, 처치 기간이 끝난 후 총 4시간의 좌식을 실시하였다. 좌식 중 1.0-1.5 METs 사이의 움직임에 해당하는 화장실 가는 시간과 간단한 휴대폰, 컴퓨터 사용 및 독서 등의 활동은 허용하였다. 4시간의 좌식 중 모든 종속 변인 측정은 좌식 전, 좌식 후 2시간, 그리고 좌식 후 4시간의 총 3회 실시하였다. 자세한 실험 설계는 Fig. 1에 제시하였다.

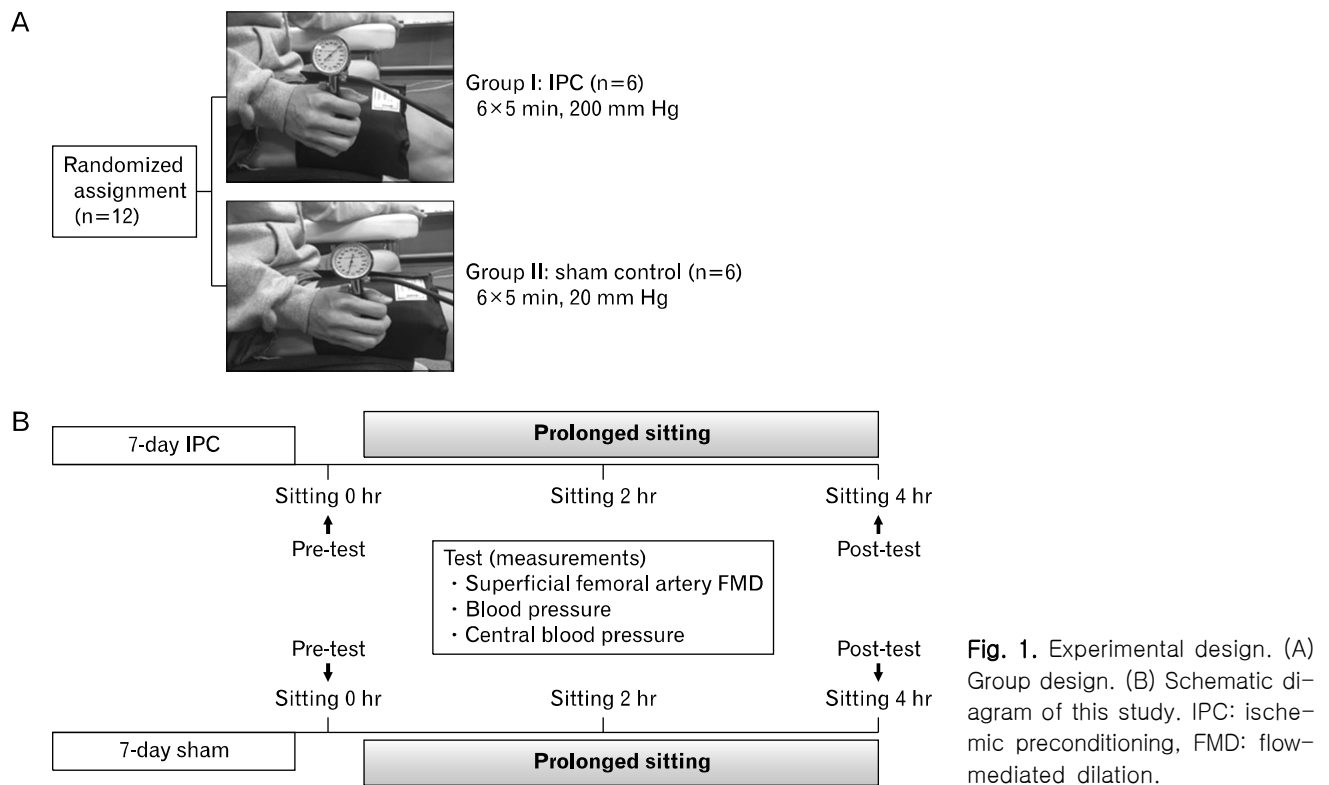
3. 허혈전처치 및 통제처치

IPC는 일주일 동안 실시하였으며 Yoon과 Jae¹⁴의 연구에서 시행한 방법을 참고하였다. IPC는 우측, 좌측 순으로 9 cm wide blood pressure cuff를 대퇴에 감은 뒤 200 mm Hg까지 압력을 증가시켜 5분간 허혈 상태를 만든 후 커프의 압력을 0 mm Hg로 빠르게 감소시켜 허혈-재관류시켰다. 우측 대퇴에서 재관류되는 동안에 좌측 대퇴에 동일한 방법으로 허혈을 유발하고 재관류시켰다. 통제처치는 IPC와 동일한 순서로 실시하였으며, 압력은 혈류가 차단되지 않는 범위(20 mm Hg)에서 실시하였다. 이 과정을 총 6회 반복하여 30분간 시행하였다. 두 집단은 처치 기간 중 격렬한 운동을 제외하고 일상생활을 유지하였다.

4. 측정 항목

1) 심박수와 혈압

심박수와 혈압 측정은 자동 혈압계(Omron DALIAN; Bloomberg, Pudong, China)를 이용하여 15분간 누운 자세에서 안정을 취한 뒤 3분 간격으로 총 2회 측정하였다. 1차와 2차 측정 시 오차가 10 mm Hg일 경우 1회 추가 측정하여 낮은 두 값의 평균값을 이용하였다. 중심동맥혈압은 SphygmoCor system (Atcor Medical, Sydney, NSW, Australia)를 이용하여 요골동맥에서 검출된 맥파에서 generalized transfer function 공식에 상완동맥 혈압을 대입하

**Table 2.** Changes in blood pressure and superficial femoral artery function during 4-hours sitting

Variable	During 4-hour sitting			p-value		
	Before	After 2 hr	After 4 hr	Time	Group	Interaction
BSBP (mm Hg)						
IPC	120.0±6.4	122.6±11.0	121.3±12.0	0.220	0.333	0.835
Sham	115.8±7.1	118.1±6.1				
BDBP (mm Hg)						
IPC	65.6±4.9	67.0±7.5	68.8±8.4	0.094	0.514	0.668
Sham	69.0±6.8	70.1±7.1				
CSBP (mm Hg)						
IPC	100.1±6.0	101.5±10.8	101.5±11.1	0.788	0.766	0.714
Sham	99.6±7.9	100.0±7.0				
CDBP (mm Hg)						
IPC	66.8±5.3	67.8±7.5	69.5±8.5	0.288	0.524	0.621
Sham	70.3±5.6	70.6±7.0				
SFA FMD (%)						
IPC	4.6±2.2	4.3±4.1	3.1±1.5	0.007	0.894	0.368
Sham	5.2±1.9	4.7±1.4	1.7±1.2			

Values are presented as mean±standard deviation.

BSBP: brachial systolic blood pressure, IPC: ischemic preconditioning group, Sham: sham control group, BDBP: brachial diastolic blood pressure, CSBP: central systolic blood pressure, CDBP: central diastolic blood pressure, SFA FMD: superficial femoral artery flow-mediated dilation.

여 측정하였다¹⁵.

2) 대퇴동맥 혈관 내피세포 이완능

하지 혈관 내피세포 기능은 대퇴동맥에서 내피세포 의존성 혈관 이완능을 측정하였다. Thijssen 등¹⁶이 제시한 방법에 따라 초음파 장비(Arieeta 60; Hitachi, Tokyo, Japan)를 이용하여 실시하였다. 무릎 관절(knee joint) 위 약 7 cm 상방에 커프를 위치하였고, 고해상도 초음파와 11.4 MHz 종축 탐촉자(linear probe)를 이용하여 B-mode로 대퇴동맥 혈관의 내경을 측정하였다. 1분간의 기저 측정 후 대퇴에 감은 커프를 200 mm Hg까지 압력을 올려 5분간 혈류를 차단하였다. 5분 후 혈압계를 0 mm Hg로 감압한 후 3분 동안 대퇴동맥의 내경 변화를 측정하였다. 대퇴동맥 내경 거리는 혈관 중벽과 대비되는 중벽 사이의 거리로 설정하였고, 심장의 수축기와 이완기 시 혈관 내경이 달라지므로 심전도 상 R wave (이완기 말)에 상응하는 영상을 선택하여 측정하였다. 혈류 의존성 혈관 확장능(%)은 기저 상태의 혈관 내경과 과혈류 때 최고 이완된 혈관 내경을 이용하여 혈관 내경 증가비율(%)을 구하였다.

5. 자료 처리

측정된 모든 자료에 대해 평균과 표준편차를 산출하여 제시하였다. 4시간 좌식 중 IPC와 통제처치에 따른 시간별 종속 변인들의 효과를 규명하기 위해 처치(IPC, 통제처치)와 측정 시기(좌식 전, 좌식 2시간 후, 좌식 4시간 후)를 독립 변인으로 하는 2×3 반복 측정 이원배치분산분석(two-way analysis of variance with repeated measure)을 실시하였다. 주 효과가 나타났을 경우 그룹 간의 통계적인 유의성을 확인하기 위하여 독립 t-검정을 실시하였다. 모든 통계 분석은 IBM SPSS version 24.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) 프로그램을 이용하였고, 통계적 유의수준은 $p < 0.05$ 로 설정하였다.

결 과

IPC 후 4시간 좌식에 대한 상완 및 중심동맥혈압과 대퇴동맥 혈관 내피세포 이완능 변화는 Table 2와 같다. 상완 수축기 혈압과 이완기 혈압은 두 집단 간 유의한 차이가 없었다. 또한 중심동맥 수축기 혈압과 이완기 혈압도 두 집단 간 유의한 차이가 없었다. 대퇴동맥 혈관 내피세포 이완능은 IPC 집단에서 좌식 후 2시간에 약 0.3% 정도 감소하였고 좌식 후 4시간에서는 약 1.5% 정도 감소하였으며, 통제처치 집단은 좌식 후 2시간에 약 0.5% 정도 감소하였고 좌식 후 4시간에서는 약 3.5% 정도 감소하였지만,

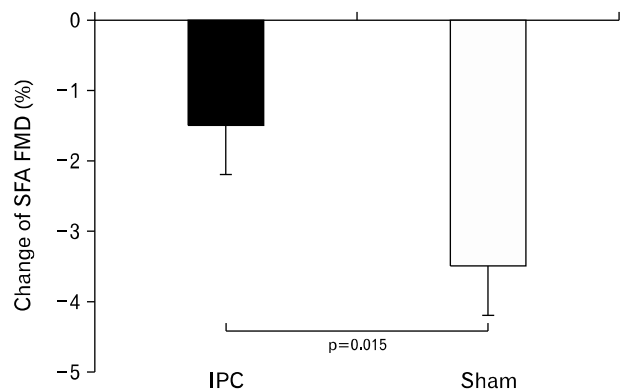


Fig. 2. Comparison of changes in superficial femoral artery flow-mediated dilation (SFA FMD) between before and after 4-hour sitting in ischemic preconditioning group (IPC) and sham control group (Sham). p-value for independent t-test between IPC and Sham.

두 집단 간 상호작용 효과는 나타나지 않았다($p=0.368$). 두 집단 간 좌식 시간에 따른 대퇴동맥 혈관 내피세포 이완능의 변화 정도를 비교하기 위하여, 좌식 전으로부터 좌식 4시간 후의 변화 값을 구하여 독립 t-검정으로 사후 분석하였다. 그 결과, 통제처치 집단($5.2 \pm 1.9\%$ to $1.7 \pm 1.2\%$)이 IPC 집단($4.6 \pm 2.2\%$ to $3.1 \pm 1.5\%$)보다 더 감소하였다($p=0.015$) (Fig. 2).

고 찰

본 연구는 일주일의 단기간 IPC가 좌식으로 야기되는 하지 혈관 기능 개선에 미치는 영향을 알아보았으며, 이를 수행하기 위해 일주일 동안 매일 1회씩 IPC를 실시하였다. 일주일간의 IPC는 4시간 좌식에 따른 혈압 감소 효과는 없었으나, 대퇴동맥 혈관 내피세포 이완능 감소가 억제되는 것을 알 수 있었다.

단기간 IPC의 효과에 대한 선행연구를 살펴보면, Jones 등¹¹의 연구에서는 건강한 성인을 대상으로 매일 1회씩 일주일 동안 상완동맥에 IPC를 실시한 결과 상완동맥 혈관 내피세포 이완능을 약 1.1% 정도 증가시키는 효과를 나타냈으며, 이러한 효과는 처치 기간이 끝난 후 8일 동안 지속된 것으로 보고하였다. Luca 등¹⁷의 연구에서는 인위적으로 혈관 내피세포 기능 장애를 유도하여 일주일에 3회 상완동맥에 IPC를 실시한 결과, 상완동맥 혈관 내피세포 이완능을 약 3% 정도 증가시키는 효과를 나타냈다.

그러나 IPC의 효과를 알아보기 위한 선행연구들의 혈관 기능 평가는 대부분 상완동맥 혈관 내피세포 이완능으로 측정하였다. 상완동맥 혈관 내피세포 이완능은 동맥경화의 정도를 예측하는데 유용한 검사법임이 증명되었고, 심혈관질환에 독립적인 위험 요인으로 보고되고 있다¹⁸. 본 연구에서 측정된 대퇴동맥 기능의

임상적인 의의를 가지는 연구들이 보고되고 있으며, 다수의 연구에서 하지의 오금동맥, 대퇴동맥, 후경골동맥 중에서 대퇴동맥이 산화질소 의존적 반응(nitric oxide-dependent)이 가장 뚜렷하게 나타난다고 보고하였다^{19,21}. 좌식은 주로 하지 혈관 기능 손상을 일으키기 때문에 본 연구에서 측정된 대퇴동맥 혈관 내피세포 이완능은 하지 혈관 기능을 나타내는 중요한 지표라고 생각된다.

본 연구에서 실시한 장시간 좌식은 여러 선행연구들의 결과들과 유사하게 혈관 내피세포 기능을 감소시켰다^{4,22}. 좌식은 전단 응력의 감소로 인해 endothelial-1 (ET-1)의 발현이 증가된다²³. ET-1은 혈관의 반응성 산소종(reactive oxygen species)의 형성을 증가시키고, 산화질소 생체 이용률(bioavailability)을 감소시키며, 혈관 내피세포 의존성 기능 저하와 같은 혈관 기능 장애를 일으켜 죽상동맥 경화를 가속화한다²³. 또한 장시간 좌식은 자율신경계 기능과 관련이 있고, 특히 교감 신경 활성화와 부교감신경계의 활성 저하로 인해 심혈관질환 발생 위험이 증가한다²⁴.

이러한 장시간 좌식으로 발생하는 하지 혈관 기능 장애를 억제하기 위해 본 연구에서 실시한 단기간 IPC는 4시간 좌식에 따른 대퇴동맥 혈관 내피세포 기능 손상 억제 효과가 있는 것으로 나타났다.

IPC의 효과는 1-2시간(초기 단계) 사이에 나타나며, 초기 단계의 효과는 24시간 후(후기 단계) 다시 나타나고, 이 효과는 3, 4일 동안 지속된다고 보고하였다²⁵. 본 연구에서 실시한 단기간의 IPC는 매일 1회씩 실시하였다. 이러한 반복된 IPC의 효과가 일주일 동안 누적되어, 이후 실시한 4시간 좌식에 대해서 혈관 기능 보호 효과가 지속된 것으로 생각된다.

단기간의 IPC가 좌식에 따른 혈관 기능 손상에 대해 억제 효과를 나타낸 것에 대해 가능한 기전을 제시해보면 다음과 같다. 첫 번째, IPC는 혈류를 증가시키고, 이로 인해 산화질소의 생성이 활발해지고, IPC가 항산화 방어 기전을 형성하여 산화 스트레스의 생성을 낮추기 때문에 혈관 기능이 개선됐을 것이라는 가능성을 제시하고 있다^{11,13}. 두 번째, 반복된 IPC는 산화질소 합성 효소(nitric oxide synthase)의 상향 조절과 심장 보호 단백질(cardioprotective protein)의 합성을 활성화한다. 이러한 변화는 더 높은 산화질소 생산 및 혈관 내피세포 이완능에 부분적으로 기여할 수 있다고 제시하였다²⁶. 세 번째, IPC는 자율신경계를 개선하는 효과가 있다. Lambert 등²⁷의 연구에서 IPC는 교감신경 활성화를 감소시키고 지연시키는 효과가 있으며, 반복된 IPC는 혈류와 전단 응력의 감소로 발생하는 허혈 상태를 예방하는 효과가 있다. 그러나 정확한 기전을 규명하기 위해서는 추후 연구가 필요하다고 생각한다.

IPC는 혈관 기능 개선 효과 이외에도 혈압을 개선하는 것으로

보고되고 있다^{11,17,18}. 그러나 본 연구에서 측정된 상완동맥 혈압과 중심동맥 혈압에는 개선 효과가 나타나지 않았다. 이러한 효과의 차이는 IPC를 실시한 위치의 차이에 기인한다고 생각한다. Jones 등¹¹의 연구에서 일주일 동안 매일 1회씩 상완동맥에 IPC를 실시한 결과, IPC를 실시한 상완(오른쪽 팔)에서는 혈압 감소 효과가 있었지만, 실시하지 않은 상완동맥(왼쪽 팔)에서는 효과가 없는 것으로 보고하였다. 이는 IPC를 실시한 국소적인 부분에서는 전단 응력이 증가하여 혈관 기능이 개선됐지만, 그 외 부분은 전단 응력 증가가 미미하여 혈관 기능 개선에 효과가 없는 것으로 보고하였다.

IPC를 통해 혈압 감소 효과가 나타난 선행연구들은 대부분 상완동맥에 실시하였지만, 본 연구는 IPC를 하지에 실시하였다. 이러한 위치 차이로 상완동맥 혈압과 중심동맥혈압이 개선되지 못한 것으로 생각된다. 그러나 IPC를 실시한 위치의 차이에 따른 효과를 알아보기 위해 추후 연구가 필요할 것이다.

본 연구에서는 다음과 같은 몇 가지 제한점이 있다. 첫째, 건강한 성인을 대상으로 하였다. 따라서 심혈관계 질환을 가지고 있는 대상자에게는 다른 결과가 나타날 수 있으며, 추후 환자를 대상으로 한 추가적인 연구가 필요하다. 둘째, 좌식 후 4시간까지만 혈관 기능을 평가하였기에, 그 이후의 변화를 확인하는 데에는 어려움이 있다. 그러나 다수의 선행연구에서 좌식을 1-2시간만 실시하여도 하지 혈관 기능 장애는 빠르게 나타난다고 보고하였다. 본 연구는 좌식 후 4시간까지만 혈관 기능을 평가하였지만, IPC는 좌식으로 발생하는 하지 혈관 기능 손상을 억제했다는 점에서 큰 의미가 있다고 생각된다. 셋째, 본 연구는 산화질소와 같은 혈관 이완에 직접적인 영향을 주는 인자를 측정하지 못하였다. 그러나 본 연구에서 측정된 내피세포 의존성 이완능 검사는 비침습적인 방법으로 임상 연구에서 널리 사용되는 방법으로서 유용한 검사법이다. 내피세포 의존성 이완능은 죽상동맥 경화증의 초기 지표이며, 향후 심혈관질환을 예측하는 중요한 검사법이므로 본 연구에서 측정된 내피세포 의존성 이완능 검사는 큰 의미가 있는 것으로 사료된다.

본 연구에서 단기간 IPC 후 실시한 4시간의 좌식에 대해 IPC 집단이 통제처치 집단보다 대퇴동맥 혈관 내피세포 이완능이 덜 감소하는 효과가 나타났기 때문에, 단기간의 IPC를 통해 좌식으로 발생하는 하지 혈관 기능 장애를 보호할 수 있다는 사실을 보여주었다.

결론적으로 IPC는 하지 혈관 기능 장애를 보호하는 효과가 있다. 본 연구는 장시간의 좌식 생활이 불가피하거나 여러가지 원인으로 인해 운동을 할 수 없는 대상자에게는 운동 대신 IPC를 적용하여 하지 혈관 기능 장애를 보호해야 함을 시사한다.

Conflict of Interest

Sae Young Jae is the editor-in-chief of The Korean Journal of Sports Medicine. He was not involved in the review process of this study. No other potential conflict of interest relevant to this article was reported.

ORCID

Jong-Hwa Won <https://orcid.org/0000-0002-9405-8638>

Sae Young Jae <https://orcid.org/0000-0003-0358-7866>

Author Contributions

Conceptualization: JHW, SYJ. Data curation, Formal analysis, Investigation, Validation: JHW. Resources, Supervision: SYJ. Writing-original draft: JHW. Writing-review & editing: SYJ.

References

- Hamilton MT, Hamilton DG, Zderic TW. Role of low energy expenditure and sitting in obesity, metabolic syndrome, type 2 diabetes, and cardiovascular disease. *Diabetes* 2007;56:2655-67.
- Harrington DM, Barreira TV, Staiano AE, Katzmarzyk PT. The descriptive epidemiology of sitting among US adults, NHANES 2009/2010. *J Sci Med Sport* 2014;17:371-5.
- Chau JY, Grunseit AC, Chey T, et al. Daily sitting time and all-cause mortality: a meta-analysis. *PLoS One* 2013;8:e80000.
- Restaino RM, Holwerda SW, Credeur DP, Fadel PJ, Padilla J. Impact of prolonged sitting on lower and upper limb micro- and macrovascular dilator function. *Exp Physiol* 2015;100:829-38.
- Padilla J, Fadel PJ. Prolonged sitting leg vasculopathy: contributing factors and clinical implications. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2017;313:H722-8.
- Johnson BD, Mather KJ, Wallace JP. Mechanotransduction of shear in the endothelium: basic studies and clinical implications. *Vasc Med* 2011;16:365-77.
- Murry CE, Jennings RB, Reimer KA. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation* 1986;74:1124-36.
- Konstantinov IE, Li J, Cheung MM, et al. Remote ischemic preconditioning of the recipient reduces myocardial ischemia-reperfusion injury of the denervated donor heart via a Katp channel-dependent mechanism. *Transplantation* 2005;79:1691-5.
- Roman MJ, Devereux RB, Kizer JR, et al. Central pressure more strongly relates to vascular disease and outcome than does brachial pressure: the Strong Heart Study. *Hypertension* 2007;50:197-203.
- Bailey TG, Birk GK, Cable NT, et al. Remote ischemic preconditioning prevents reduction in brachial artery flow-mediated dilation after strenuous exercise. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2012;303:H533-8.
- Jones H, Hopkins N, Bailey TG, Green DJ, Cable NT, Thijssen DH. Seven-day remote ischemic preconditioning improves local and systemic endothelial function and micro-circulation in healthy humans. *Am J Hypertens* 2014;27:918-25.
- Moro L, Pedone C, Mondì A, Nunziata E, Antonelli Incalzi R. Effect of local and remote ischemic preconditioning on endothelial function in young people and healthy or hypertensive elderly people. *Atherosclerosis* 2011;219:750-2.
- Shimizu M, Saxena P, Konstantinov IE, et al. Remote ischemic preconditioning decreases adhesion and selectively modifies functional responses of human neutrophils. *J Surg Res* 2010;158:155-61.
- Yoon ES, Jae SY. Effect of remote ischemic preconditioning on maximal exercise tolerance in young adults. *Korean J Sports Med* 2018;36:77-83.
- Pauca AL, O'Rourke MF, Kon ND. Prospective evaluation of a method for estimating ascending aortic pressure from the radial artery pressure waveform. *Hypertension* 2001;38:932-7.
- Thijssen DH, Black MA, Pyke KE, et al. Assessment of flow-mediated dilation in humans: a methodological and physiological guideline. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2011;300:H2-12.
- Luca MC, Liuni A, McLaughlin K, Gori T, Parker JD. Daily ischemic preconditioning provides sustained protection from ischemia-reperfusion induced endothelial dysfunction: a human study. *J Am Heart Assoc* 2013;2:e000075.
- Ganz P, Vita JA. Testing endothelial vasomotor function: nitric oxide, a multipotent molecule. *Circulation* 2003;108:2049-53.
- Padilla J, Sheldon RD, Sitar DM, Newcomer SC. Impact of acute exposure to increased hydrostatic pressure and reduced shear rate on conduit artery endothelial function: a limb-specific response. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2009;297:H1103-8.
- Kooijman M, Thijssen DH, de Groot PC, et al. Flow-mediated dilatation in the superficial femoral artery is nitric

- oxide mediated in humans. *J Physiol* 2008;586:1137-45.
21. Kobayashi N, Tsuruya Y, Iwasawa T, et al. Exercise training in patients with chronic heart failure improves endothelial function predominantly in the trained extremities. *Circ J* 2003;67:505-10.
22. McManus AM, Ainslie PN, Green DJ, Simair RG, Smith K, Lewis N. Impact of prolonged sitting on vascular function in young girls. *Exp Physiol* 2015;100:1379-87.
23. Pernow J, Shemyakin A, Böhm F. New perspectives on endothelin-1 in atherosclerosis and diabetes mellitus. *Life Sci* 2012;91:507-16.
24. Hallman DM, Sato T, Kristiansen J, Gupta N, Skotte J, Holtermann A. Prolonged sitting is associated with attenuated heart rate variability during sleep in blue-collar workers. *Int J Environ Res Public Health* 2015;12:14811-27.
25. Thijssen DH, Maxwell J, Green DJ, Cable NT, Jones H. Repeated ischaemic preconditioning: a novel therapeutic intervention and potential underlying mechanisms. *Exp Physiol* 2016;101:677-92.
26. Green DJ, Jones H, Thijssen D, Cable NT, Atkinson G. Flow-mediated dilation and cardiovascular event prediction: does nitric oxide matter? *Hypertension* 2011;57:363-9.
27. Lambert EA, Thomas CJ, Hemmes R, et al. Sympathetic nervous response to ischemia-reperfusion injury in humans is altered with remote ischemic preconditioning. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2016;311:H364-70.