대사증후군에 따른 혈관 내피세포 기능 부전과 운동

황문현¹, 심영제^{2,*}

¹인천대학교 예술체육대학 운동건강학부, ²군산대학교 자연과학대학 체육학과

Vascular Endothelial Dysfunction and Exercise in Metabolic Syndrome Patients

Moon-Hyon Hwang¹, Young-Je Sim^{2,*}

¹Division of Health and Exercise Science, College of Arts and Physical Education, Incheon National University, Incheon; ²Department of Physical Education, College of Natural Sciences, Kunsan National University, Gunsan, Korea

Metabolic syndrome, a constellation of cardiovascular disease risk factors, is a global pandemic. Over 30% of the adult population in both South Korea and the United States are currently classified as having metabolic syndrome. Vascular endothelial function is a precursor of future atherosclerotic cardiovascular disease. Conduit artery flow-mediated dilation using ultrasonography is considered the non-invasive, gold standard for assessing nitric oxide-mediated vascular endothelial function. Patients with metabolic syndrome commonly exhibit increased insulin resistance and hyperglycemia, which are thought to impair vascular endothelial function by increasing oxidative stress and reducing nitric oxide bioavailability in the vascular endothelium and in smooth muscle cells. Previous findings have indicated that long-term aerobic exercise has a positive effect on impaired vascular endothelial function in metabolic syndrome patients, but the underlying mechanisms have not been fully elucidated. Therefore, further studies are needed that will apply different exercise modalities and intensities with the goal of improving vascular endothelial function in patients with metabolic syndrome, as well as investigation of the associated mechanisms. Ultimately, well-designed future studies will help to establish and develop exercise prescription and/or exercise therapy programs that can reduce cardiovascular disease risk and improve cardiovascular health in metabolic syndrome patients.

Key words: Metabolic syndrome, Flow-mediated dilation, Vascular endothelium, Cardiovascular disease, Exercise

서론

1988년 Gerald Reaven이 Syndrome X로 명명한 이래로¹, 대사증후군(Metabolic syndrome)은 심혈관 질환 위험인자가 군집된 상태를 지칭하며, 복부비만, 고혈당, 고지혈증, 고혈압의 증상이 동시에 발현되는 질환적 특성을 반영한다. 세계보건기구(World Health Organization, WHO) 및 미국심장협회(American Heart Association, AHA)와 같은 공신력 있는 조직 및 기관에서 대사증후군 진단기준을 설정, 적용하고 있으나, 가장 보편적으로 사용되는 기준은 미보건국(National Institute of Health, NIH) 산하 National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI)에서 운영중인 National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III (NCEP-ATP III)에서 발표

한 것이다.² NCEP-ATP III 판단 기준에 따르면, 1) 고지혈증(dyslipidemia)은 남성, 여성 모두 150 mg/dL 이상, 2) 저하된 고밀도지단백콜레스테롤(high density lipoprotein-cholesterol, HDL-C)은 남성의 경우 40 mg/dL 미만, 여성은 50 mg/dL 미만, 3) 고혈압(hypertension)은 남성, 여성 모두 수축기 130 mmHg/이완기 85 mmHg 이상, 4) 고혈당(hyperglycemia)은 남성, 여성 모두 100 mg/dL 이상, 5) 복부비만을 평가하는 허리둘레(waist circumference)는 대륙, 인종, 혹은 국가 별로 다른 기준을 적용하는데, 우리나라의 경우 남성은 90 cm 이상, 여성은 85 cm 이상을 기준으로 삼고 있다.^{2,3} 앞에서 언급한 5가지 기준 중 3가지 이상에 해당되면 대사증후군이라 진단한다.

현재까지 대사증후군의 원인은 명확히 규명되지 못하고 있으며, 인슐린 저항성이 병태생리적 원인으로 추정되고 있다.⁴ 서구화된 고열

Corresponding author Young-Je Sim <http://orcid.org/0000-0002-9574-3135>
 Department of Physical Education, Kunsan National University, 558 Daehak-ro, Gunsan 54150, Korea
 Tel +82-63-469-4647 Fax +82-63-469-7430 E-mail simyoungje@gmail.com

Copyright © 2015 Korean Society for the Study of Obesity

© This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

량 식습관과 신체활동 부족으로 여분의 에너지가 체내 피하 및 내장 지방 형태로 축적되면서 복부를 중심으로 한 체지방률 증가를 유발하며, 이는 대사증후군과 2형 당뇨병의 원인으로 알려져 있는 인슐린 저항성 증가와 매우 밀접한 관계를 가지고 있다.⁵ 최근까지 발표된 국외 연구에 기초하여, 당뇨병과 더불어 대사증후군 환자에게 나타나는 증가된 인슐린 저항성과 고혈당은 혈관 내피세포의 산화스트레스 수준을 증가시켜 혈관 내피세포 기능의 감소를 유발하는 것으로 여겨지고 있다.⁶⁻⁹ 하지만, 아직까지 사람을 대상으로 관련 생리학적 기전을 입증한 사례는 존재하지 않으며, 특히 운동이 대사증후군 환자의 혈관 내피세포 기능 개선에 미치는 효과를 검증한 연구는 매우 미흡한 실정이다. 국내의 경우 상황이 더욱 열악하여 대사증후군 환자를 대상으로 혈관 내피세포 기능을 평가한 연구는 거의 전무한 실정이다. 따라서 본 종설의 목적은 최근까지 발표된 국내외 관련 연구들을 요약, 정리하여 앞으로 대사증후군 관련 혈관 내피세포 기능 저하의 생리학적 기전과 저하된 혈관 내피세포 기능에 가장 효과적인 운동 종류와 강도에 대한 정보를 제공하고, 관련 기전에 대한 지식과 이해를 확장하는 후속 연구를 촉진하는 데 있다.

대사증후군 통계 및 2형 당뇨병과의 관련성

우리나라의 경우 20세 이상 성인의 대사증후군 유병률은 1998년 24.9%에서 2007년 31.3%까지 매년 꾸준히 증가하는 추세를 보이고 있으며¹⁰, 2006년 미국 대사증후군 통계에서 나타난 유병률인 34.2%에 매우 근접하고 있다.¹¹ 남성과 여성의 유병률에 통계적 차이는 없지만, 남성의 경우 40세 이전 유병률이 여성보다 눈에 띄게 높으며, 여성의 경우 50세 이후 유병률이 남성보다 월등하게 높게 나타나고 있다.¹⁰

복부비만과 인슐린 저항성이라는 공통 분모 때문에 대사증후군은 인슐린 저항성 증가가 주 원인인 2형 당뇨병의 직전 단계(Pre-diabetes)로 간주되고 있다.⁵ 성별에 따라 다소 차이가 있지만 남성의 경우 일반적으로 당뇨병 환자의 약 60% 정도가 대사증후군인 것으로 추정되며, 대사증후군 환자의 약 40%가 4년 이내에 2형 당뇨병으로 발전된다고 보고되고 있다.¹² 대사증후군이 없는 경우와 비교해서 대사증후군이 있는 경우 제2형 당뇨병으로 발전할 가능성은 약 5배 정도 높은 것으로 나타난다.¹³

대사증후군과 심혈관계 질환

동맥경화, 심장마비, 뇌졸중과 같은 심혈관 질환은 서구화된 식생활 습관을 가진 현대 문명 국가에서 가장 높은 사망 원인으로 알려져 있다. 2013년 통계에 따르면, 미국의 경우 심혈관 질환은 여전히 제1의 사망 원인이며¹⁴, 우리나라의 경우도 뇌혈관 및 심장 질환이 압도적으로 높은 사망 원인으로 보고되고 있다.¹⁵

으로 높은 사망 원인으로 보고되고 있다.¹⁵

비만, 당뇨병과 더불어 대사증후군 역시 독립적인 심혈관 질환 위험인으로 알려져 있다. 증가하는 연령과 함께 유병률이 상승한다는 것¹⁶과 복부비만 및 고혈당이 대사증후군의 중요한 판단 기준으로 사용된다는 점에서 대사증후군은 노화, 비만, 당뇨병으로 인해 손상된 심혈관 기능, 즉 심혈관 기능 부전과 밀접한 관련이 있을 것으로 사료된다.

심혈관 질환 위험인자의 집합체인 대사증후군은 직접적으로 동맥경화성 심혈관 질환 유병률을 증가시키는 것으로 보고되고 있으며¹⁷, 실제로 대사증후군 환자의 경우 대사증후군이 없는 동일한 연령대의 성인들과 비교했을 때 심장마비, 뇌졸중과 같은 동맥경화성 심혈관 질환(atherosclerotic cardiovascular disease)의 위험이 약 2배 가량 증가하는 것으로 알려져 있다.¹⁷ 1971년부터 1997년까지 발표된 37편의 연구논문에 포함된 총 172,573명을 대상으로 Gami 등¹⁸이 실시한 메타분석에서도 대사증후군이 심혈관 질환 유병률과 사망률을 약 2배 가량(Relative Risk, 1.78) 증가시키는 것으로 나타났으며, 특히 대사증후군 남성에 비해 대사증후군 여성(Relative Risk, 2.63)의 심혈관 질환 위험성이 현저하게 높은 것으로 보고되고 있다.

혈관 내피세포 기능과 심혈관계 질환

동맥경화증(atherosclerosis)은 뇌졸중, 심장마비, 관상동맥 질환과 같은 주요 심혈관 질환의 원인으로 알려져 있으며, 혈관 내피세포 기능 부전(vascular endothelial dysfunction)은 동맥경화증을 유발하는 전조 증상으로 인식되고 있다.¹⁹ 각종 물리적, 화학적 자극에 의해 혈관 내피세포에서 생성되는 일산화질소 생이용성(nitric oxide bio-availability) 감소가 혈관 내피세포 기능 부전의 원인으로 알려져 있으며, 일산화질소 생이용성의 감소는 혈관 내피세포 내 일산화질소 합성효소 및 인산화(활성화)된 일산화질소 합성효소의 감소, 혈관세포 내 산화스트레스 및 염증 수준 증가로 인해 초래되는 것으로 여겨진다.²⁰⁻²⁴

인간을 대상으로 혈관 내피세포 기능을 평가할 때 주로 사용되는 방법은 venous occlusion plethysmography (VOP)와 초음파 시스템을 이용한 혈류매개 혈관확장 반응(flow-mediated dilation, FMD) 검사법이다. 혈관의 해부학적 특징에 따라 이 두 가지 방법이 달리 사용되는데, 사지의 소동맥(arterioles) 수준에서 혈관 내피세포 기능을 검사할 때는 VOP를 사용하고, 동맥(conduit arteries) 수준에서 혈관 내피세포 기능을 평가할 때는 주로 상완 동맥(brachial artery)에서 FMD를 사용하여 측정한다. 소동맥과 비교해서 동맥은 평활근의 비율이 적고 부드럽고 탄력이 있는 섬유들의 비율이 상대적으로 높아 병태생리학적으로 동맥경화성 심혈관 질환에 취약하다.²⁵ 또한 심근에 지속적인 산소공급을 담당하는 관상동맥의 기능적 이상이나 심

장 질환에 대한 FMD 방법의 높은 예측력이 입증되었기 때문에 신뢰도와 타당도가 기 검증된 비침습적으로 혈관 내피세포 기능을 평가하는 FMD 방법이 동맥의 혈관 내피세포 기능을 진단하고 평가하는 표준(gold standard)으로 여겨지고 있다.²⁶

대사증후군에 따른 혈관 내피세포 기능 저하와 산화 스트레스

현재까지 대사증후군 관련 혈관 내피세포 기능 부전의 생리학적 기전은 명확히 밝혀지지 않은 상태이다. 다만, 알려진 바로는 대사증후군 환자가 보이는 공통점 중 하나가 인슐린 저항성이라는 세포 수준에서의 당대사 장애를 동반한다는 것이다. 또한 대사증후군은 국소적, 전신적 염증반응 및 산화 스트레스와 밀접하게 관련된다고 보고되고 있다.⁶ 특히, 증가된 산화 스트레스는 비정상적인 세포 내 생화학적 신호체계를 자극하여 비만, 당뇨병 혈관뿐만 아니라 대사증후군 혈관의 부정적인 구조적, 기능적 변화를 야기시키는 것으로 알려져 있다.⁷⁻⁹

체내 다른 조직과 달리 혈관 내피세포는 해부학적 특성 때문에 국소적 혈당수치 변화에 매우 민감하게 반응한다. 당뇨병과 대사증후군의 공통적인 특징 중 하나인 고혈당은 증가된 저밀도지단백 산화(LDL oxidation), 아디포카인 불균형(adipokines dysregulation), 당부하 증가로 유발되는 polyol pathway의 활성화, advanced glycation end-products (AGE) 생성 증가 및 protein kinase-C (PKC) 활성화와 같은 다양한 세포 내 신호전달 경로를 통해 염증 및 활성 산소(reactive oxygen species, ROS), 즉 산화 스트레스 수준을 증가시킨다.^{27,28} 혈관 내피세포 내의 증가된 활성 산소량은 항산화 방어 체계 약화 및 지질의 과산화를 촉진하여 구조적, 기능적으로 혈관의 항상성 유지에 기여하는 일산화질소의 혈관 내피세포 및 혈관 평활근 세포에서의 생이용성 감소를 초래한다. 감소된 일산화질소 생이용성은 기능적으로 혈류매개 혈관확장 즉, 혈관 내피세포 기능 저하를 일으키며, 구조적으로 vascular cell adhesion molecules-1 (VCAM-1)과 intercellular adhesion molecules-1 (ICAM-1)과 같은 혈관세포표면 접착 분자들을 활성화시켜, 혈관세포 내 염증반응 및 플라크(plaque) 형성을 촉진시켜 결과적으로 고혈압, 동맥경화 및 동맥경화성 심혈관 질환의 위험성을 증가시키게 된다.²⁸

대사증후군에 따른 혈관 내피세포 기능 부전과 운동

과잉 섭취된 영양에 비해 부족한 신체활동과 비운동성은 잉여 에너지를 초래하여 지방의 형태로 체내에 축적되면서 체지방, 특히 복

부지방을 증가시키고, 이는 인슐린 민감도를 저하시킨다. 증가된 인슐린 저항성은 순환하는 혈액 내 글루코스 농도를 증가시켜 혈관 조직 내 산화 스트레스 증가로 인한 일산화질소 생이용성 감소를 초래하며, 이는 비만, 당뇨, 대사증후군에 따른 혈관 내피세포 기능 부전 및 동맥경화성 심혈관 질환 위험을 증가시키는 것으로 여겨진다.

대사증후군의 위험 인자를 구성하고 있는 비만, 당뇨, 고혈압, 고콜레스테롤혈증은 각각 공통적으로 혈관 내피세포 기능 저하를 수반한다.^{29,30} 따라서, 대사증후군 환자의 혈관 내피세포 기능 저하는 불가피한 질환적 특성으로 사료된다. 흥미롭게도 운동이 노인 및 심혈관 질환 환자의 혈관 내피세포 기능 개선에 미치는 효과를 연구한 사례는 상당하지만, 대사증후군 환자의 혈관 내피세포 기능 개선에 운동이 미치는 효과를 연구한 사례는 아직까지 많지 않다.

Lavrencic 등³¹은 3개월간의 유산소 운동이 심폐체력($VO_2\max$) 개선과 함께 상완동맥의 혈류매개 혈관확장 반응(FMD), 즉 혈관 내피세포 기능을 개선시켰다고 보고하였다. 또 다른 연구에서는, 직접 혈관 내피세포 기능을 평가하지는 않았으나, 대사증후군 환자에게서 혈관 내피세포로부터 생성, 분비되는 혈관 확장 물질인 일산화질소 생성이 감소하며, 3개월 동안의 유산소 운동으로 일산화질소 생성이 유의하게 증가하였음을 입증하였다.³² 이는 대사증후군 환자의 장기간 유산소 운동으로 인한 혈관 내피세포 기능 개선이 일산화질소 생성 증가와 밀접한 관련이 있음을 암시한다. 3개월 이상의 장기간 저칼로리 식단과 유산소 운동을 병행한 생활습관 수정 요법 또한 대사증후군 환자의 혈관 내피세포 기능 개선에 효과가 있는 것으로 나타났다.^{33,34} 운동량을 일치시켰을 경우, 운동 강도에 따라 대사증후군 환자의 혈관 내피세포 기능 개선의 정도가 달라지는 것으로 보여지는데, Tjønnå 등^{35,36}은 4개월간 동일한 운동량을 가진 유산소 운동을 적용했을 때, 중강도(70% HRmax)와 고강도(90% HRmax) 모두 혈관 내피세포 기능(FMD)을 유의하게 개선시켰지만, 중강도에 비교했을 때, 고강도 유산소 운동이 혈관 내피세포 기능 개선에 미치는 효과가 훨씬 탁월하다는 것을 입증하였다. 하지만, 왜 고강도 유산소 운동이 중강도 유산소 운동에 비해 혈관 내피세포 기능 개선에 탁월한 효과를 나타내는지에 대한 생리학적 기전은 아직까지 밝혀지지 않고 있다.

안타깝게도 우리나라의 경우 대사증후군 환자를 대상으로 운동이 혈관 내피세포 기능 개선에 미치는 효과를 조사한 사례가 아직까지 없다. 단지 대사증후군 환자의 전반적인 심혈관 건강과 관련하여, 노인 및 여성 대사증후군 환자를 대상으로 12주간 유산소 운동이 동맥경화지수와 체내 염증수치(C-reactive protein, CRP)를 개선시켰다는 연구^{37,38}와, 3개월간의 중, 고강도 유산소 운동 및 복합운동(유산소+저항성)이 심폐체력($VO_2\max$) 및 대사증후군 위험 인자를 개선시켰다는 연구만 보고되고 있다. 따라서, 앞으로 국내에서도 대사증후군 환자의 혈관 내피세포 기능 저하 및 운동의 효과를 검증하는 연구

와 혈액 및 혈관 내피세포를 추출, 분석하여 이와 관련된 생리학적 기전을 밝히려는 노력이 필요하다.

결론

대사증후군은 심혈관 질환 위험을 증가시키며, 인슐린 저항성과 고혈당은 대사증후군 환자에게 나타나는 두드러진 특징이다. 구조적으로 혈관 내피세포는 관류하는 혈액과 인접하기 때문에 인슐린 저항성과 고혈당에 민감하게 반응하여 기능적 부전을 야기한다. 고혈당은 혈관 내피세포 내에서 일어나는 다양한 신호체계에 영향을 미쳐서 활성산소, 즉 산화 스트레스 증가와 일산화질소 생이용성을 감소시켜 결과적으로 혈관 내피세포 기능 부전을 일으킨다. 3개월 이상의 규칙적인 유산소 운동은 대사증후군 환자의 전통적인 심혈관 질환 위험 인자 및 혈관 내피세포 기능을 개선시키며, 동일한 운동량을 가진 중, 저강도 유산소 운동에 비해 고강도 유산소 운동은 대사증후군 환자의 혈관 내피세포 기능 개선에 더욱 효과적인 것으로 보고되고 있다. 하지만, 과학적 증거의 양이 미흡하고, 관련된 생리학적 기전 또한 명확히 밝혀지지 않았기 때문에 앞으로 인간을 대상으로 다양한 운동 종류와 강도를 적용한 기전적 연구가 절실히 필요하다.

요약

심혈관 질환 위험 인자의 결집체인 대사증후군은 전 세계적으로 전염병처럼 만연하고 있으며, 우리나라를 포함한 서구 발전된 국가들의 경우 성인 인구의 약 30% 정도가 대사증후군으로 분류되고 있다. 혈관 내피세포 기능은 동맥 경화성 심장 질환을 예측하는 예후인자이며, 타당도와 신뢰도가 기 입증된 초음파를 이용한 혈류매개 혈관 확장 반응을 통해 측정 및 평가가 가능하다. 대사증후군에 따른 혈관 내피세포 기능 부전에 관련된 생리학적 기전은 아직까지 명확히 밝혀지지 않았으나, 동물 연구를 통해 인슐린 저항성 증가와 고혈당으로 인한 혈관 내피세포 내 산화 스트레스 증가에 따른 일산화질소 생이용성 감소가 주된 원인으로 추측되고 있다. 국외 문헌을 바탕으로 장기간의 유산소 운동은 대사증후군 환자의 혈관 내피세포 기능에 긍정적인 영향을 미치는 것으로 나타나고 있으나 과학적 증거의 양이 미흡하고 관련 생리학적 기전은 아직까지 명확하게 밝혀지지 않고 있다. 따라서 앞으로 다양한 운동 종류와 강도를 적용하여 대사증후군에 따른 혈관 내피세포 기능 부전을 개선시키는 데 가장 효과적인 운동 방법을 찾아내고 관련 생리학적 기전을 밝히는 것이 요구되며, 이는 비만, 당뇨, 대사증후군 환자의 심혈관 건강을 개선시키기 위한 운동처방 및 운동치료 프로그램의 개발 및 발전을 유도하여 대사증후군 환자의 심혈관 질환 위험을 감소시키는 데 기여할 것이다.

중심단어: 대사증후군, 혈류매개 혈관확장 반응, 혈관 내피세포, 심혈관 질환, 운동

Conflicts of Interest

The authors have no conflicts of interest to declare.

References

1. Reaven GM. Banting Lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. 1988. *Nutrition* 1997;13:65.
2. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009;120:1640-5.
3. Park JH. Metabolic syndrome in cardiology. *Proceedings of Annual Spring Conference of the Korean Association of Internal Medicine*; 2014 April 25-26; Gwangju, Korea. Seoul: Korean J Med; 2014.
4. Noh J. Peripheral neuropathy in metabolic syndrome. *Korean J Obes* 2014;23:79-82.
5. Davidson MB. Metabolic syndrome/insulin resistance syndrome/pre-diabetes: new section in diabetes care. *Diabetes Care* 2003;26:3179.
6. Wellen KE, Hotamisligil GS. Inflammation, stress, and diabetes. *J Clin Invest* 2005;115:1111-9.
7. Furukawa S, Fujita T, Shimabukuro M, Iwaki M, Yamada Y, Nakajima Y, et al. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *J Clin Invest* 2004;114:1752-61.
8. Grattagliano I, Vendemiale G, Boscia F, Micelli-Ferrari T, Cardia L, Altomare E. Oxidative retinal products and ocular damages in diabetic patients. *Free Radic Biol Med* 1998;25:369-72.
9. Stocker R, Keaney JF Jr. Role of oxidative modifications in atherosclerosis. *Physiol Rev* 2004;84:1381-478.
10. Lim S, Shin H, Song JH, Kwak SH, Kang SM, Yoon JW, et al. Increasing prevalence of metabolic syndrome in Korea: The Korean National Health and Nutrition Examination Survey for 1998-2007. *Diabetes Care* 2011;34:1323-8.
11. Mozumdar A, Liguori G. Persistent increase of prevalence of met-

- abolic syndrome among U.S. adults: NHANES III to NHANES 1999-2006. *Diabetes Care* 2011;34:216-9.
12. Laaksonen DE, Lakka HM, Niskanen LK, Kaplan GA, Salonen JT, Lakka TA. Metabolic syndrome and development of diabetes mellitus: application and validation of recently suggested definitions of the metabolic syndrome in a prospective cohort study. *Am J Epidemiol* 2002;156:1070-7.
 13. Després JP, Lemieux I. Abdominal obesity and metabolic syndrome. *Nature* 2006;444:881-7.
 14. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, et al. Heart disease and stroke statistics--2015 update: areport From the American Heart Association. *Circulation* 2015; 131:e29-322.
 15. Statistics Korea. Deaths and death rate by cause in 2013. [2014 Sep 22]; Available from: URL: http://kostat.go.kr/portal/korea/kor_nw/2/1/index.board?bmode=read&aSeq=330181
 16. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002;287:356-9.
 17. Grundy SM, Cleeman JJ, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005;112:2735-52.
 18. Gami AS, Witt BJ, Howard DE, Erwin PJ, Gami LA, Somers VK, et al. Metabolic syndrome and risk of incident cardiovascular events and death: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:403-14.
 19. Bonetti PO, Lerman LO, Lerman A. Endothelial dysfunction: a marker of atherosclerotic risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23:168-75.
 20. Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, Celermajer D, Charbonneau F, Creager MA, et al. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:257-65.
 21. Donato AJ, Black AD, Jablonski KL, Gano LB, Seals DR. Aging is associated with greater nuclear NF κ B, reduced I κ B α , and increased expression of proinflammatory cytokines in vascular endothelial cells of healthy humans. *Aging Cell* 2008;7:805-12.
 22. Donato AJ, Gano LB, Eskurza I, Silver AE, Gates PE, Jablonski K, et al. Vascular endothelial dysfunction with aging: endothelin-1 and endothelial nitric oxide synthase. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2009;297:H425-32.
 23. Pierce GL, Lesniewski LA, Lawson BR, Beske SD, Seals DR. Nuclear factor κ B activation contributes to vascular endothelial dysfunction via oxidative stress in overweight/obese middle-aged and older humans. *Circulation* 2009;119:1284-92.
 24. Silver AE, Beske SD, Christou DD, Donato AJ, Moreau KL, Eskurza I, et al. Overweight and obese humans demonstrate increased vascular endothelial NAD(P)H oxidase-p47phox expression and evidence of endothelial oxidative stress. *Circulation* 2007;115:627-37.
 25. London GM, Pannier B. Arterial functions: how to interpret the complex physiology. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25:3815-23.
 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. Hwang MH, Kim S. Type 2 diabetes: endothelial dysfunction and exercise. *J Exerc Nutrition Biochem* 2014;18:239-47.
 28. Grattagliano I, Palmieri VO, Portincasa P, Moschetta A, Palasciano G. Oxidative stress-induced risk factors associated with the metabolic syndrome: a unifying hypothesis. *J Nutr Biochem* 2008;19: 491-504.
 29. Green DJ, Maiorana A, O'Driscoll G, Taylor R. Effect of exercise training on endothelium-derived nitric oxide function in humans. *J Physiol* 2004;561:1-25.
 30. Hambrecht R, Wolf A, Gielen S, Linke A, Hofer J, Erbs S, et al. Effect of exercise on coronary endothelial function in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 2000;342:454-60.
 31. Lavrencic A, Salobir BG, Keber I. Physical training improves flow-mediated dilation in patients with the polymetabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:551-5.
 32. Gomes VA, Casella-Filho A, Chagas AC, Tanus-Santos JE. Enhanced concentrations of relevant markers of nitric oxide formation after exercise training in patients with metabolic syndrome. *Nitric Oxide* 2008;19:345-50.
 33. Matsuzawa Y, Sugiyama S, Sugamura K, Sumida H, Kurokawa H, Fujisue K, et al. Successful diet and exercise therapy as evaluated on self-assessment score significantly improves endothelial function in metabolic syndrome patients. *Circ J* 2013;77:2807-15.
 34. Seligman BG, Polanczyk CA, Santos AS, Foppa M, Junges M, Bonzanini L, et al. Intensive practical lifestyle intervention improves endothelial function in metabolic syndrome independent of weight

- loss: a randomized controlled trial. *Metabolism* 2011;60:1736-40.
35. Tjønnå AE, Rognmo Ø, Bye A, Stølen TO, Wisløff U. Time course of endothelial adaptation after acute and chronic exercise in patients with metabolic syndrome. *J Strength Cond Res* 2011;25:2552-8.
36. Tjønnå AE, Lee SJ, Rognmo Ø, Stølen TO, Bye A, Haram PM, et al. Aerobic interval training versus continuous moderate exercise as a treatment for the metabolic syndrome: A pilot study. *Circulation* 2008;118:346-54.
37. Kim KH, Park KS, Lee HJ. The effect of aqua and land aerobic exercise on atherosclerosis indices and CRP of women with metabolic syndrome. *The Korean Journal of Physical Education* 2010; 49:445-54.
38. Kim NI. The effects of aquatic and land exercise on atherosclerosis indices and inflammation response markers in elderly with metabolic syndrome. *The Korean Journal of Growth and Development* 2012;20:277-86.