



Efek Cycling pada Endothelial Progenitor Cell (EPC) terhadap Risiko Cardiovascular Disease pada Lanjut Usia : Systematic Review

Cycling Effect on EPC to Risk of Cardiovascular Disease in Geriatry: Systematic Review

Upik Rahmi¹, Septian Andriyani², Suci Tuty Putri³, Lisna Annisa Fitriana⁴, Farida Murtiani⁵

^{1,2,3,4} Program Studi DIII Keperawatan, Fakultas Pendidikan Olahraga dan Kesehatan, Universitas Pendidikan Indonesia

⁵ Instalasi Penelitian, RSPI Prof Dr Sulianti Saroso

ABSTRACT

This systematic review aims to review published articles on the effects of physical activity (PA) cycling on biomarkers of endothelial cell function on the risk of cardiovascular disease. Studies involving angiogenic factors were searched in the Medline and Cochrane libraries. Native human studies over 2 weeks of PA intervention were included. Study quality was assessed according to the GRADE evidence system. Results: five complete articles according to the inclusion criteria. Cycling increases angiogenic, endothelial progenitor cells (EPC) and decreased VEGF. The effect of PA on this factor appears to depend on the type and duration of exercise intervention and patient factors, such as the presence of ischemia. As presented in this review, there is strong evidence that cycling physical activity positively affects endothelial cell function and determines the risk of cardiovascular disease.

ABSTRAK

Proses Penuaan menyebabkan penurunan fungsi endotel pada vascular sehingga menimbulkan risiko penyakit cardiovascular. Aktifitas fisik telah terbukti dapat meningkatkan fungsi endotel. Tinjauan sistematis ini bertujuan untuk mereview artikel yang diterbitkan tentang efek aktivitas fisik *cycling* terhadap biomarker fungsi sel endotel pada risiko penyakit kardiovaskuler. Studi yang melibatkan faktor angiogenik dicari di perpustakaan Medline dan Cochrane. Studi manusia asli lebih dari 2 minggu intervensi PA disertakan. Kualitas studi dinilai menurut sistem bukti GRADE. Hasil lima artikel lengkap sesuai kriteria inklusi. *Cycling* meningkatkan angiogenik, sel progenitor endotel (EPC) dan VEGF menurun. Pengaruh aktifitas fisik pada faktor ini tampaknya bergantung pada jenis dan durasi intervensi latihan dan faktor pasien, seperti adanya iskemia. Seperti yang disajikan dalam ulasan ini, terdapat bukti yang kuat bahwa aktivitas fisik *cycling* secara positif memengaruhi fungsi sel endotel dan menentukan risiko sakit kardiovaskuler. Aktifitas fisik khususnya *cycling* perlu untuk meningkatkan kesehatan jantung terutama bagi masyarakat luas.

Keywords : Bersepeda, Endotel Progenitor Cell, Aktifitas Fisik, Kardiovaskuler

Kata Kunci : *Cycling, Endothelial Progenitor Cell, Physical Activity, Cardiovascular*

Correspondence :

Email : idoel_fh@yahoo.com

• Received 8 Desember 2022 • Accepted 2 April 2023 • Published 31 Juli 2023

• p - ISSN : 2088-7612 • e - ISSN : 2548-8538 • DOI: <https://doi.org/10.25311/keskom.Vol9.Iss2.1418>

PENDAHULUAN

Penuaan juga berhubungan dengan peningkatan kasus penyakit kardiovaskular (CVD) termasuk penyakit arteri koroner, gagal jantung, hipertensi, dan hipotensi postural yang merupakan penyebab utama kematian manusia di barat ⁽¹⁾, dan menyebabkan 30% kematian didunia, begitu juga di asia, penyakit CVD masih tinggi, 60% hipertensi, 30% stroke ⁽²⁾.

Di Indonesia penyakit kardiovaskular yang terus menerus menempati urutan pertama adalah penyakit jantung koroner. Prevalensi penyakit CVD yang dilakukan Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) Tahun 2018 0,5% sedangkan berdasarkan diagnosis dokter atau gejala 1,5% ⁽³⁾.

Peningkatan risiko CVD pada penuaan disebabkan oleh penurunan fungsi endotel ⁽⁴⁾⁽⁵⁾⁽⁶⁾, pengerasan arteri ⁽⁷⁾, serta penurunan kemampuan angiogenik dan kemampuan regeneratif endotel ⁽⁸⁾. Sel yang bersirkulasi memainkan peran penting dalam mempertahankan homeostasis endotel termasuk sel progenitor endotel (EPC), yang telah ditemukan jumlahnya berkurang dalam sirkulasi individu yang lebih tua⁽⁹⁾, dan ini dapat memprediksi kematian ⁽¹⁰⁾⁽¹¹⁾.

Sel angiogenik yang bersirkulasi *Circulating angiogenic cells* (CAC) berperan dalam pemeliharaan endotel yang sehat. yang termasuk CAC sel progenitor endotel [CD34, CD34 CD45^{dim} VEGF reseptor (VEGFR)2+], yang dapat meningkatkan regenerasi endotel dan pemeliharaan fungsi endotel melalui penggantian sel endotel yang rusak atau disfungsi atau dengan mengeluarkan faktor proangiogenik yang mendukung proliferasi sel endotel residen⁽¹²⁾. Subset lain dari sel angiogenik yang bersirkulasi ditemukan mengekspresikan CD31 yang ditemukan merangsang diferensiasi dan pertumbuhan optimal EPCs in vitro ⁽¹³⁾. Penelitian lebih lanjut menemukan bahwa sel-sel ini juga berkurang dalam sirkulasi pada mereka yang memiliki penyakit vaskular dibandingkan dengan kelompok kontrol yang sehat sesuai usia ⁽¹⁴⁾.

Latihan fisik telah terbukti dapat melindungi CVD ⁽¹³⁾⁽¹⁵⁾. Risiko CVD berkurang karena sebagian dari fungsi endotel membaik yang

diamati dengan latihan olahraga dan peningkatan level latihan fisik ⁽⁵⁾. Latihan olah raga akut ^{(16) (7)} dan kronis⁽⁸⁾, telah terbukti menyebabkan peningkatan jumlah sirkulasi dan / atau fungsi EPC pada manusia, juga beberapa data terbaru dari laboratorium menunjukkan peningkatan yang besar dalam sel T yang bersirkulasi sebagai respons terhadap latihan akut,⁽¹⁷⁾ karena Efek Latihan meningkatkan fungsi endotel⁽¹⁸⁾, meningkatkan compliance arteri, dan diketahui merangsang angiogenesis ⁽¹⁹⁾⁽²⁰⁾.

Oleh karena itu, tujuan dari tinjauan ini adalah secara sistematis meninjau literatur yang ada untuk efek latihan fisik dengan *cycling* terhadap *Endothelial Progenitor Cell (EPC)* terhadap risiko *cardiovascular disease pada lanjut usia*.

METODE

Dalam tinjauan sistematis ini, pencarian literatur di perpustakaan Medline dan Cochrane dilakukan, dengan tujuan untuk mengevaluasi kualitas bukti untuk efek cycling terhadap *Endothelial Progenitor Cell (EPC)* pada individu dengan faktor risiko kardiovaskular atau penyakit kardiovaskular.

Pencarian literatur dilakukan pada tahun 2021 dan menggunakan istilah penelusuran yang disajikan di Gambar 1. Di seleksi pertama, abstrak untuk setiap subkelompok dianalisis. Abstrak studi tidak mengenai aktivitas fisik, mereka yang menganalisis biomarker yang berbeda atau yang tujuannya tidak berkorelasi dengan studi literatur ini, dikeluarkan. Dari 388 artikel yang ditinjau dari 3 data based yaitu sciencedirect, pubmed, sage dan cinnahl. Ditemukan 57 artikel duplikat. Artikel yang dikeluarkan karena tidak sesuai judul 320, dikeluarkan tidak sesuai dengan abstrak 315 dan yang tersisa adalah 5 artikel yang sesuai dengan tujuan.

Artikel-artikel ini, disusun dalam tabel, Jumlah subjek, penggunaan kelompok kontrol, tindak lanjut, hasil, uji coba pada manusia / hewan dan apakah studi mempelajari efek cycling akut atau kronis dicatat. Setelah itu, proses seleksi kedua dilakukan, di mana artikel yang tersisa

ditinjau terhadap kriteria inklusi berikut: studi kepada manusia, mendapatkan intervensi cycling, original study, pasien sehat dan memiliki penyakit kardiovaskuler. Artikel yang tidak sesuai kriteria inklusi ini dikeluarkan, sehingga yang tersisa adalah 5 artikel dalam tinjauan ini dan menjadi analisis lebih lanjut dan terperinci, terkait evidence based.

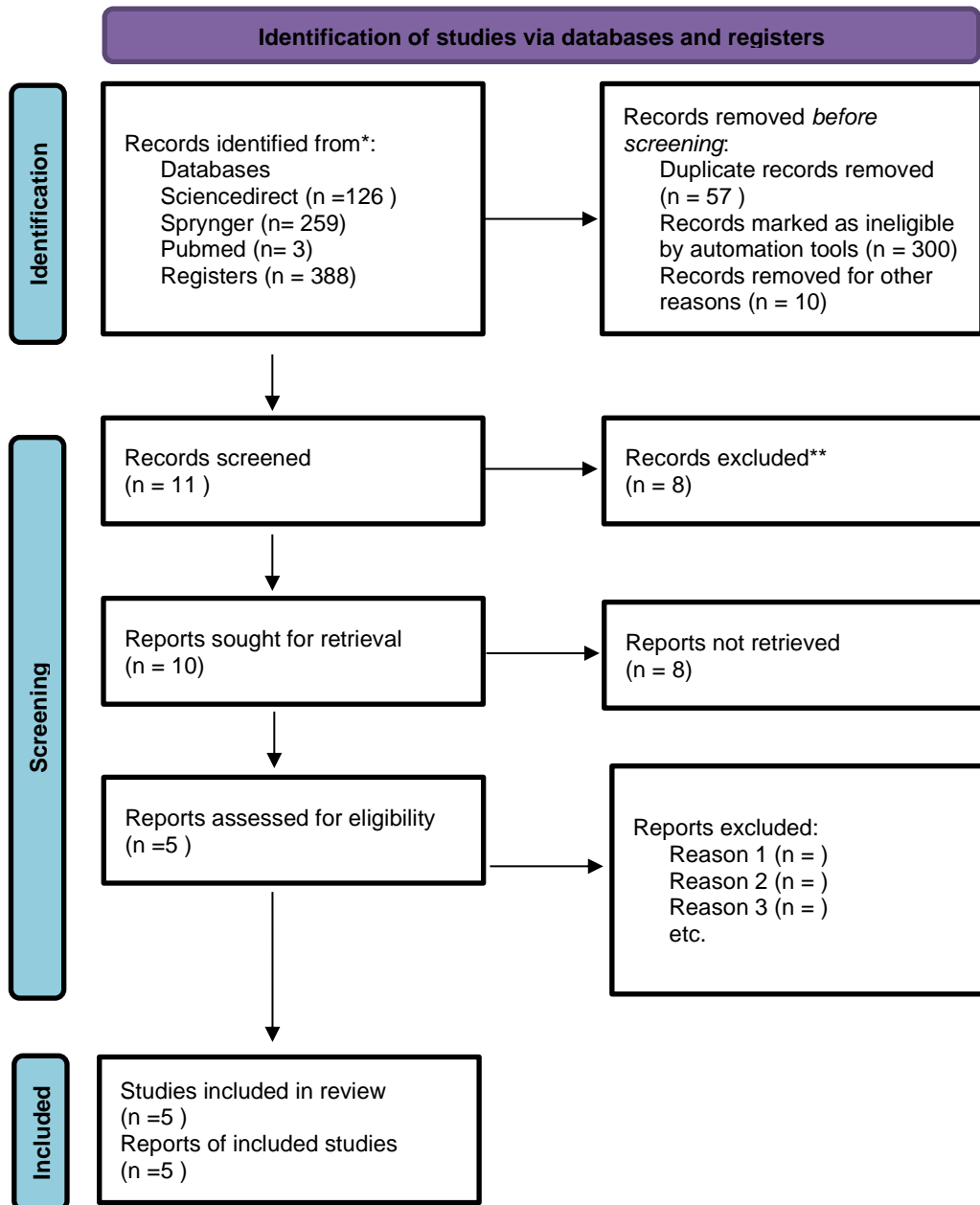
Kami menggunakan *state-of-the art GRADE* system, untuk mengevaluasi *quality of evidence* dari artikel yang disertakan. Pertama, setiap studi dilihat secara ilmiah, menurut GRADE⁽²¹⁾. Sebagai titik awal, studi terkontrol secara acak (RCT) dianggap berkualitas tinggi (4 poin) dan studi observasi dianggap bukti rendah (2 poin). Namun, skor awal ini dapat diubah menurut beberapa faktor, yaitu menaikkan atau menurunkan skor. Peringkat diubah (1 poin) ke bawah oleh keterbatasan studi, ketidaktepatan, ketidakkonsistenan hasil, tidak langsung bukti dan jika bias publikasi mungkin terjadi. Di samping itu,

skor studi tertentu dapat ditingkatkan sebesar (+1 poin) yang menunjukkan besarnya efek, dengan respon dosis, dan meminimalkan kemungkinan efek perancu⁽²¹⁾. Singkatnya, semua studi yang disertakan, untuk setiap hasil tertentu, dinilai sebagai kualitas sangat rendah (1 poin), kualitas rendah (2 poin), sedang kualitas (3 poin) dan kualitas tinggi (4 poin).

Pada langkah kedua dari kendali mutu, mutu bukti keseluruhan untuk setiap hasil dirangkum dalam bagian Hasil. Pada bagian ini, sebagian besar studi berkualitas tinggi (4 poin) disertakan, dilengkapi dengan beberapa penelitian dengan kualitas sedang. Untuk setiap hasil, kualitas keseluruhan bukti diringkas sebagai yang memiliki bukti sangat rendah, rendah, sedang atau tinggi, menurut GRADE⁽²¹⁾. Dalam hal studi kualitas tinggi / sedang tidak menunjukkan efek latihan cycling pada hasil, untuk tujuan tinjauan ini, kami mendefinisikan ini sebagai "bukti yang tidak cukup" untuk efek cycling.

Tabel 1. Penyusunan proses seleksi , setelah menganalisis abstrak, studi, tujuan studi dan metoda

Search terms	Hits	Excluded	Penyebab Excluded	Remaining
(T Cell) OR (T Lymphocytes) AND (Cycling) AND (Cardiovascular disease)	370	366	- Aktifitas fisik tetapi bukan cycling - Bukan EPC	4
T Cell) OR (T Lymphocytes) AND (EPC OR VEGF) AND (Cycling) AND (Cardiovascular)	18	17	- Aktifitas fisik bukan cycling - Bukan EPC atau VEGF	1
Totally	388	401		5



Gambar 1. Diagram Prisma

HASIL

Hasil review dari 5 artikel yang sesuai dengan kriteria inklusi dengan diberikan intervensi cycling pada semua artikel, berdasarkan kondisi pasien dengan CAD 1 artikel raenenbroeck et al⁽²²⁾, pada pasien sehat 2 artikel Ross et al⁽²³⁾⁽⁹⁾, pada pasien post infarck dan pasien cardia rehabilitasi

artikel Francesca Cesari et al⁽²⁴⁾. Beberapa artikel dipelajari lebih dari satu faktor EPC. Hasil dari, dan peneringkatan bukti akhir untuk masing-masing studi, disajikan pada Tabel dibawah ini, untuk efek *cycling* pada EPC dan VEGF.

Tabel 2. Efek Cycling terhadap Epitel Progenitor Cell dan risiko cardiovascular disease

No	Author	n	Follow up	Client base	Intervensi	Grade	Tipe EPC	EPC	VEGF
1.	Emeline M. Van Craenenbroeck; 2015	200	12 minggu	CAD	Cycling ergometer: 20 W/menit	Rendah	CD34, KDR, CD45, sel T angiogenik, Kontrol (CD31 dan CXCR4)	p >0.05	
2	Mark Ross; 2017	17	30 menit	sehat	cycling ergometer bout at 70% VO2max/30-min	Sedang	CD31, CXCR4 (PE-Cy5 Anti-Mouse Isotype, BD Biosciences), CD3, dan Total Tang sell.	P = 0.00	
3.	Mark Ross;2018	36	7 hari	sehat	Cyling 30 m3nit; 70% Vo2 peak	Tinggi	CD 28 null + T cell	0.017-0.022	
4.	Lee BC 2009	39	3 bulan	Post infarct	Bicycle ergometer. 55e75% of VO2-max. 3 times/week	Tinggi			↓(0.01)
5.	Cesari F 2009	86	2 minggu	Cardiac rehabilitat ion	Bicycle ergometer 6 times/week.	Sedang	CD133p/CD34p/ KDRp	↑** (0.05)	

Pada Tabel diatas terlihat bahwa penelitian Craenenbroeck et all dengan diberikan latihan bersepeda selama 12 minggu pada penderita CAD tidak ada perbaikan fungsi endotel dengan tidak adanya perubahan level EPC yang bersirkulasi dan sel T angiogenik dan/atau berkurangnya pelepasan EMP ke dalam sirkulasi⁽²⁵⁾. Sedangkan pada penelitian Ross et al dimana penelitian dilakukan pada pria usia muda dan tua terlihat pada usia yang lebih tua jumlah CAC lebih rendah dan *cardiorespiratory fitness* (CRF) tidak berhasil mengurangi efek ini. Selain itu, orang dewasa yang lebih tua mengalami gangguan mobilisasi sel progenitor CD34 dan masuknya sel TANG ke dalam sirkulasi dibandingkan dengan yang lebih muda⁽²⁶⁾.

Penelitian Ross et all pada pria muda dan tua yang sehat adanya efek *cycling* dimana jumlah sel TANG beredar lebih banyak pada pria tua dibandingkan dengan yang muda, dan sel-sel ini lebih responsif terhadap olahraga daripada sel CD28 + TANG⁽⁹⁾. Begitu juga penelitian Lee et all pada pasien post infarct, adanya efek *cycling* pada rehabilitasi jantung dengan meningkatkan MBF

stres pada pasien pasca infarct, dengan penurunan terbalik sitokin angiogenik yang bersirkulasi⁽²⁷⁾. Dan pada penelitian (Francesca Cesari et al pada pasien cardiac rehabilitasi, intervensi *Cardio Respiration* dalam waktu singkat menentukan pola modifikasi yang berbeda untuk EPC dalam kaitannya dengan peningkatan kapasitas latihan⁽²⁸⁾.

Secara keseluruhan, pada 5 studi ini tentang pengaruh *cycling* terhadap EPC sebagai biomarker fungsi endotel dan risiko *cardiovascular disease*, dua penelitian memiliki kualitas tinggi, menurut GRADE, dan dua kualitas sedang, satu penelitian kualitas rendah. Singkatnya, ada bukti bahwa *cycling* meningkatkan fungsi *Endotel cell progenitor* yang berfungsi untuk meningkatkan fungsi endotel sehingga dapat mencegah penyakit cardiovascular.

PEMBAHASAN

Bagian pembahasan mengeksplorasi hasil Hasil utama dari tinjauan sistematis ini adalah bahwa *cycling* memiliki efek yang positif pada sel T terutama faktor endotel progenitor cell yang berperan untuk meningkatkan fungsi endotel untuk

mencegah penyakit kardiovaskular. Makalah ini menunjukkan, bahwa terdapat bukti bahwa efek *cycling* meningkatkan jumlah sel TANG beredar dan sel-sel ini lebih responsif terhadap olahraga daripada sel CD28 + TANG, meningkatkan MBF stres pada pasien pasca infark, dengan penurunan terbalik sitokin angiogenik yang bersirkulasi, adanya pola modifikasi yang berbeda untuk EPC terkait peningkatan kapasitas latihan. Didukung oleh penelitian Cesari et al, tiga bulan aktivitas fisik meningkatkan secara signifikan jumlah EPC⁽²⁹⁾.

EPC bekerja dalam angiogenesis melalui perbaikan vaskular dan diaktivasi oleh SDF-1 dan VEGF. Kadar EPC yang bersirkulasi rendah sangat terkait dengan peningkatan risiko penyakit kardiovaskular dan gangguan fungsi endotel⁽³⁰⁾ karena EPC berperan untuk neovaskularisasi jaringan iskemik⁽³¹⁾. Dengan demikian, EPC dianggap sebagai biomarker yang optimal untuk vaskular⁽³²⁾ dan bersifat prediktif, diagnostik dan biomarker risiko CVD dan fungsi prognostik⁽³³⁾.

Endotel vaskular memiliki peran dalam respon imun, hemostasis, dan regulasi tekanan darah⁽³⁴⁾. Endotelium yang rusak atau tidak berfungsi merupakan awal terjadinya aterosklerosis, gagal jantung, dan aritmia⁽²⁷⁾. Endotel memiliki kemampuan untuk perbaikan, mengganti atau mengkompensasi sel yang rusak, tidak berfungsi, atau disfungsi. Kekurangan sel-sel ini atau disfungsi akan mengganggu kesehatan vaskular peningkatan risiko berkembangnya atau memperburuk penyakit kardiovaskular⁽³⁵⁾⁽³⁶⁾⁽³⁴⁾.

Namun pada hasil review yang menunjukkan ada pengaruh *cycling* terhadap perubahan EPC hanya pada jenis kelamin pria sehat sedangkan pada wanita belum ada penelitian. Hal ini bertolak belakang dengan penelitian Fadini et al, gender memodulasi level EPC dimana wanita memiliki tingkat EPC yang lebih tinggi daripada pria dan estrogen bertindak sebagai rangsangan fisiologis yang menentukan efek ini⁽³⁷⁾. Faktor penting lainnya adalah kehamilan, yang ditandai dengan tingkat sirkulasi yang tinggi dari EPC⁽³⁸⁾.

SIMPULAN

Penuaan, disfungsi endotel, karena penurunan kemampuan regeneratif pembuluh darah sehingga berisiko pada penyakit cardiovascular. Oleh karena itu berpengaruh terhadap kadar EPC didalam pembuluh darah sebagai marker terhadap risiko CVD. Penelitian tentang *cycling* memiliki efek yang positif pada sel T terutama faktor endotel progenitor cell yang berperan untuk meningkatkan fungsi endotel mencegah penyakit kardiovaskular atau CVD. Aktifitas fisik *cycling* baik indoor maupun outdoor bagus untuk kesehatan jantung terutama bagi lanjut usia dapat mencegah penyakit cardiovascular.

LIMITATION

Dalam tinjauan sistematis ini, kami telah mempelajari pengaruh Aktifitas fisik hanya berfokus pada intervensi *Cycling* pada pasien dengan penyakit kardiovaskuler atau faktor risiko kardiovaskuler. Kedepannya kami berharap ada penelitian tentang pengaruh aktifitas fisik *cycling* terhadap fungsi kognitif di hipokampus pada usia dewasa dan lanjut usia untuk *aging* dan mencegah penyakit degeneratif.

KONFLIK KEPENTINGAN

Tidak ada konflik kepentingan dalam penulisan *systematic review* ini

DAFTAR PUSTAKA

1. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380(9859):2095–128.
2. Nag T, Ghosh A. Cardiovascular disease risk factors in Asian Indian population: A systematic review. *J Cardiovasc Dis Res* [Internet]. 2014;4(4):222–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcdr.2014.01.004>
3. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan. Laporan Hasil Riset Kesehatan Dasar (Riskesmas) Indonesia tahun 2018 [Internet]. Riset Kesehatan Dasar 2018. 2019. p. 182–3. Available from:

- <https://www.litbang.kemkes.go.id/laporan-riset-kesehatan-dasar-risikesdas/>
4. Brien MWO, Johns JA, Petterson JL, Mekary S, Kimmerly DS. The impact of age and sex on popliteal artery endothelial-dependent vasodilator and vasoconstrictor function. *Exp Gerontol* [Internet]. 2021;145(November 2020):111221. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.exger.2020.111221>
 5. Black MA, Cable NT, Thijssen DHJ, Green DJ. Impact of age, sex, and exercise on brachial artery flow-mediated dilatation. *Am J Physiol - Hear Circ Physiol*. 2013;297(3):1109–17.
 6. Fitri M, Rahmi U, Pitriani P, Sulastri A. Efektivitas senam vitalisasi otak terhadap kebugaran jasmani pada lansia demensia. *J Sport J Penelit Pembelajaran* [Internet]. 2020;6(2):364–74. Available from: <https://ojs.unpkediri.ac.id/index.php/pjk/article/view/14360>
 7. Wen W, Luo R, Tang X, Tang L, Huang HX, Wen X, et al. Age-related progression of arterial stiffness and its elevated positive association with blood pressure in healthy people. *Atherosclerosis* [Internet]. 2015;238(1):147–52. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2014.10.089>
 8. Xia WH, Yang Z, Xu SY, Chen L, Zhang XY, Li J, et al. Age-related decline in reendothelialization capacity of human endothelial progenitor cells is restored by shear stress. *Hypertension*. 2012;59(6):1225–31.
 9. Ross M, Ingram L, Taylor G, Malone E, Simpson RJ, West D, et al. Older men display elevated levels of senescence-associated exercise-responsive CD28null angiogenic T cells compared with younger men. *Physiol Rep*. 2018;6(12):1–11.
 10. Lu CL, Leu JG, Liu WC, Zheng CM, Lin YF, Shyu JF, et al. Endothelial progenitor cells predict long-term mortality in hemodialysis patients. *Int J Med Sci*. 2016;13(3):240–7.
 11. Salybekov AA, Kobayashi S, Asahara T. Characterization of Endothelial Progenitor Cell : Past , Present , and Future. 2022;
 12. Masuda H, Tanaka R, Fujimura S, Ishikawa M, Akimaru H, Shizuno T, et al. Vasculogenic Conditioning of Peripheral Blood Mononuclear Cells. 2014;1–29.
 13. Hur J, Yang HM, Yoon CH, Lee CS, Park KW, Kim JH, et al. Identification of a novel role of T cells in postnatal vasculogenesis: Characterization of endothelial progenitor cell colonies. *Circulation*. 2017;116(15):1671–82.
 14. Rouhl RPW, Mertens AECS, Van Oostenbrugge RJ, Damoiseaux JGMC, Debrus-Palmans LL, Henskens LHG, et al. Angiogenic T-cells and putative endothelial progenitor cells in hypertension-related cerebral small vessel disease. *Stroke*. 2012;43(1):256–8.
 15. Holtermann A, Marott JL, Gyntelberg F, Søgaard K, Mortensen OS, Prescott E, et al. Self-reported cardiorespiratory fitness: prediction and classification of risk of cardiovascular disease mortality and longevity--a prospective investigation in the Copenhagen City Heart Study. *J Am Heart Assoc*. 2015;4(1):e001495.
 16. Ross MD, Wekesa AL, Phelan JP, Harrison M. Resistance exercise increases endothelial progenitor cells and angiogenic factors. *Med Sci Sports Exerc*. 2014;46(1):16–23.
 17. Pietrelli A, Lopez-Costa J, Goñi R, Brusco A, Basso N. Aerobic exercise prevents age-dependent cognitive decline and reduces anxiety-related behaviors in middle-aged and old rats. *Neuroscience* [Internet]. 2012;202:252–66. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0306452211013418>
 18. Black MA, Green DJ, Cable NT. Exercise prevents age-related decline in nitric-oxide-mediated vasodilator function in cutaneous microvessels. *J Physiol*. 2018;586(14):3511–24.
 19. Delavar H, Nogueira L, Wagner PD, Hogan MC, Metzger D, Breen EC. Skeletal myofiber VEGF is essential for the exercise training response in adult mice. *Am J Physiol - Regul Integr Comp Physiol*. 2014;306(8):586–95.
 20. Langer G, Meerpohl JJ, Perleth M, Gartlehner G, Kaminski-hartenthaler A, Schünemann H. GRADE-Evidenzprofile und. 2012;
 21. Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, Kunz R, Vist G, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction - GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol*. 2012;64(4):383–94.
 22. Van Craenenbroeck EM, Frederix G, Pattyn N, Beckers P, Van Craenenbroeck AH, Gevaert A, et al. Effects of aerobic interval training and continuous training on cellular

- markers of endothelial integrity in coronary artery disease: a SAINTEX-CAD substudy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2015 Dec;309(11):H1876-82.
23. Heart IJC, Kourek C, Alshamari M, Mitsiou G, Psarra K, Delis D, et al. The acute and long-term effects of a cardiac rehabilitation program on endothelial progenitor cells in chronic heart failure patients : Comparing two different exercise training protocols. *IJC Hear Vasc* [Internet]. 2021;32:100702. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijcha.2020.100702>
 24. Lavini-ramos C, Schettert IT. Exercise training restores the endothelial progenitor cells number and function in hypertension: implications for angiogenesis. 2012;2133-43.
 25. Craenenbroeck EM Van, Frederix G, Pattyn N, Beckers P, Craenenbroeck XAH Van, Gevaert A, et al. Latihan Penyakit Kardiovaskular: Mekanisme dan Hasil Pengaruh pelatihan interval aerobik dan pelatihan berkelanjutan pada penanda seluler integritas endotel pada penyakit arteri koroner: substudy SAINTEX-CAD. 2015;1876-82.
 26. Ribeiro. Effects of Exercise Training on Endothelial Progenitor Cells in Cardiovascular Disease. 2013;92(11).
 27. Burger D, Touyz RM. Cellular biomarkers of endothelial health: microparticles, endothelial progenitor cells, and circulating endothelial cells. *J Am Soc Hypertens* [Internet]. 2012;6(2):85-99. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jash.2011.11.003>
 28. Madonna R, Caterina R De. Circulating endothelial progenitor cells: Do they live up to their name? *Vascul Pharmacol* [Internet]. 2015;8-11. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.vph.2015.02.018>
 29. Cesari F, Sofi F, Corsani I, Pucci N, Caporale R, Abbate R, et al. [22] Effect of a Personalized Physical Activity Programme on Weight Reduction and Endothelial Progenitor Cells in Overweight Subjects. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* [Internet]. 2019;19:S6. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0939-4753\(09\)70023-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0939-4753(09)70023-7)
 30. Hill JM, Zalos G, Halcox JPJ, Schenke WH, Waclawiw MA, Quyyumi AA, et al. Circulating Endothelial Progenitor Cells, Vascular Function, and Cardiovascular Risk. *Obstet Gynecol Surv*. 2013;58(7):467-8.
 31. Sian P, Lee S, Poh KK. Endothelial progenitor cells in cardiovascular diseases. 2014;6(3):355-66.
 32. Konukoglu D, Uzun H. Endothelial Dysfunction and Hypertension. 2016;
 33. Liao JK, Liao JK. Linking endothelial dysfunction with endothelial cell activation Linking endothelial dysfunction with endothelial cell activation. 2013;123(2):540-1.
 34. Endemann DH, Schiffrin EL. Endothelial dysfunction. *J Am Soc Nephrol*. 2014;15(8):1983-92.
 35. Haberzettl P, Conklin DJ, O'Toole TE. Endothelial Progenitor Cells: Properties, Function, and Response to Toxicological Stimuli [Internet]. Third Edit. Vols. 12-15, *Comprehensive Toxicology: Third Edition*. Elsevier; 2018. 130-182 p. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-801238-3.64248-4>
 36. Drexler H, Hornig B. Endothelial dysfunction in human disease. *J Mol Cell Cardiol*. 2019;31(1):51-60.
 37. Fadini GP, Albiero M, De Kreutzenberg SV, Boscaro E, Cappellari R, Marescotti M, et al. Diabetes impairs stem cell and proangiogenic cell mobilization in humans. *Diabetes Care*. 2013;36(4):943-9.
 38. Sugawara J, Mitsui-Saito M, Hoshiai T, Hayashi C, Kimura Y, Okamura K. Circulating endothelial progenitor cells during human pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;90(3):1845-8.