

Research Paper:

The Effect of High-Intensity Interval Training on GLP-1, Appetite, and Weight in Obese Rats



Mohammad Hossein Sepehri¹, Javad Nemati¹, *Maryam Koushkie Jahromi¹, Mohammad Hadi Eskandai², Farhad Daryanoosh¹

1. Department of Sport Sciences, School of Education and Psychology, Shiraz University, Shiraz, Iran.
2. Department of Food Science and Technology, School of Agriculture, Shiraz University, Shiraz, Iran.



Citation Sepehri MH, Nemati J, Koushkie Jahromi M, Eskandai MH, Daryanoosh F. The Effect of High Intensity Interval Training on Glp-1, Appetite and Weight in Obese Rats. Jundishapur Journal of Medical Sciences. 2021; 20(3):290-299. <https://doi.org/10.32598/JSMJ.20.3.1975>

doi <https://doi.org/10.32598/JSMJ.20.3.1975>



Received: 02 Feb 2020
Accepted: 30 May 2020
Available Online: 01 Aug 2021

Keywords:
High-intensity interval training, Appetite, GLP-1, Weight

ABSTRACT

Background and Objectives: Appetite is an essential factor in obesity. The present study aimed to evaluate the effect of High-Intensity Interval Training (HIIT) on GLP-1, appetite, and weight of obese mice while maintaining a high caloric diet.

Subjects and Methods A total of 24 C57BL/6 mice with a Mean±SD weight of 20.7±1 g were selected. After implementing a high caloric dieting and making them fat (Mean±SD weight: 30.95±3.23 g), they were divided into two groups of training and control. A high caloric diet was maintained for both groups (training and control) until the end of the experiment, while the training group performed HIIT for 8 weeks. Every session of HIIT included 30 minutes of exercise with a progressive intensity of 50% to 60% in low-intensity intervals and 80% to 90% in high-intensity intervals. The independent t test and analysis of variance with repeated measures were used for data analysis.

Results Findings of the study indicated that GLP-1 increased significantly in the HIIT training group compared to the control group (P<0.05). In the HIIT group, body weight was significantly higher (P<0.001), and food intake was significantly lower (P<0.001) than those in the control group.

Conclusion When consuming high-calorie food, HIIT training can probably cause weight loss through reducing appetite mediated by increasing GLP-1.

* **Corresponding Author:**

Maryam Koushkie Jahromi

Address: Department of Sport Sciences, School of Education and Psychology, Shiraz University, Shiraz, Iran.

Tel: +98 (713) 6134666

E-Mail: koushkie53@yahoo.com

مقاله پژوهشی:

تأثیر تمرینات تناوبی با شدت زیاد بر GLP-1، اشتها و وزن در موش‌های چاق

محمد حسین سپهری^۱، جواد نعمتی^۱، مریم کوشکی جهرمی^۱، محمد هادی اسکندری^۲، فرهاد دریانوش^۱

۱. گروه علوم ورزشی، دانشکده علوم تربیتی و روانشناسی، دانشگاه شیراز، شیراز، ایران.

۲. گروه علوم و صنایع غذایی، دانشکده کشاورزی، دانشگاه شیراز، شیراز، ایران.

چکیده

تاریخ دریافت: ۱۳ بهمن ۱۳۹۸

تاریخ پذیرش: ۱۰ خرداد ۱۳۹۹

تاریخ انتشار: ۱۰ مرداد ۱۴۰۰

زمینه و هدف: اشتها یکی از عوامل مهم مرتبط با چاقی است و فعالیت ورزشی و تغذیه می‌تواند بر اشتها مؤثر باشد. هدف پژوهش حاضر بررسی تأثیر تمرینات تناوبی با شدت زیاد بر GLP-1، اشتها و وزن در موش‌های چاق همراه با ادامه رژیم غذایی پرکالری است.

روش بررسی: ۲۴ موش C57BL/6 با میانگین \pm انحراف معیار وزنی $1 \pm 20/7$ گرم انتخاب شدند و پس از مصرف رژیم غذایی پرکالری و چاق شدن (میانگین \pm انحراف معیار وزنی: $23/2 \pm 30/95$ گرم) به دو گروه آزمایش و کنترل تقسیم شدند. رژیم غذایی پرکالری در هر دو گروه ادامه یافت، اما گروه آزمایش به مدت هشت هفته برنامه تمرین تناوبی با شدت زیاد را اجرا کردند. هر جلسه اجرای HIIT شامل ۳۰ دقیقه تمرین ورزشی بود که شدت آن به طور فزاینده ۵۰ درصد تا ۶۰ درصد در تناوب کم شدت و ۸۵ تا ۹۰ درصد در تناوب شدید افزایش یافت. از آزمون آماری تی مستقل و تحلیل واریانس با اندازه‌گیری‌های مکرر جهت ارزیابی اطلاعات استفاده شد.

یافته‌ها: نتایج این مطالعه نشان داد که میزان GLP-1 در گروه آزمایش HIIT در مقایسه با گروه کنترل افزایش معنی‌داری داشته است ($P < 0/001$)، در گروه آزمایش HIIT وزن بدن ($P < 0/001$) و مقدار غذای مصرفی به طور معنی‌داری کمتر از گروه کنترل بود ($P < 0/001$). **نتیجه‌گیری:** در شرایط مصرف غذای پرکالری احتمالاً تمرینات HIIT می‌تواند با واسطه افزایش GLP-1 موجب کاهش اشتها و در نتیجه کاهش وزن شود.

کلیدواژه‌ها:

تمرینات تناوبی با شدت زیاد، اشتها، GLP-1، وزن

مقدمه

شیوع چاقی در چند دهه گذشته به شدت در کشورهای توسعه‌یافته و در حال توسعه افزایش یافته است، و این وضعیت در حال حاضر به عنوان یکی از مهم‌ترین عوامل جهانی ایجادکننده بیماری‌ها شناخته می‌شود [۱، ۲]. گرچه چاقی بیشتر به عنوان یک مشکل زیبایی توسط برخی افراد عادی جامعه و حتی متخصصان مراقبت‌های بهداشتی مورد توجه قرار گرفته است، اما چاقی و اضافه‌وزن یکی از عوامل اصلی خطرزای بیماری‌های مزمن و سایر مشکلات پزشکی به حساب می‌آید [۳، ۴]. تحقیقات اپیدمیولوژیکی اثرات اضافه‌وزن و چاقی در مرگ‌ومیر زودرس، بیماری قلبی عروقی (CVD)^۱، دیابت نوع ۲، استئوآرتریت، بیماری کیسه صفرا، برخی از انواع سرطان و سایر پیامدهای نامطلوب را

نشان داده است [۳]. سازمان بهداشت جهانی، برای بزرگسالان (WHO)^۲ کمبود وزن را با BMI کمتر از ۱۸/۵، وزن طبیعی را با BMI ۱۸/۵ تا ۲۵، اضافه‌وزن را با BMI ۲۵ تا ۳۰ و چاقی را با BMI بیش از ۳۰ مترمربع بر کیلوگرم تا ۳۰ تعریف می‌کند [۱]. عوامل مختلفی مثل مشکلات هورمونی، متابولیسمی و اشتها با چاقی مرتبط هستند. یکی از عوامل مهم مرتبط با چاقی عوامل هورمونی مرتبط با اشتها مثل هورمون GLP-1 است. GLP-1 یک هورمون اینکرتینی مترشحه از سلول‌های L روده‌ای است که سنتز و رهایی آن در پاسخ به گلوکز و دیگر مواد تغذیه‌ای افزایش یافته و به واسطه اتصال به رسپتورهای خود در سلول‌های بتای پانکراس به افزایش ترشح انسولین منجر می‌شود [۵]. GLP-1 همچنین یکی از اجزای رفلکس ترمز ایلیال^۳ است و

2. World Health Organization

3. Ileal brake reflex

1. Cardiovascular disease

* نویسنده مسئول:

مریم کوشکی جهرمی

نشانی: شیراز، دانشگاه شیراز، دانشکده علوم تربیتی و روانشناسی، گروه علوم ورزشی.

تلفن: ۶۱۳۴۶۶۶ (۷۱۳) ۹۸+

رایانامه: koushkie53@yahoo.com

روش بررسی

تحقیق از نوع بنیادی و به لحاظ روش کار این پژوهش از نوع تحقیقات تجربی با استفاده از نمونه‌های حیوانی (موش) است که با دو گروه کنترل و آزمایش HIIT انجام شد. نمونه‌های آماری این مطالعه ۲۴ موش C57BL/6 چاق بودند.

موش‌های نر C57BL/6 با سن هفت هفته و میانگین وزن 1 ± 20.7 گرم از انستیتوی پاستور (تهران، ایران) خریداری و به مدت یک هفته با رژیم غذایی چو استاندارد (بهرپور، تهران، ایران) برای تثبیت کلیه شرایط متابولیکی و رسیدن به حد وزنی مطلوب (21.85 ± 1 گرم) تغذیه شدند. موش‌ها در چرخه ۱۲ ساعت روشنایی / ۱۲ ساعت تاریکی در دمای ثابت 1 ± 22 درجه سانتی‌گراد و رطوبت 55 ± 10 نگهداری شدند. پس از تثبیت، تمامی موش‌ها با رژیم غذایی پرچرب (HFD)^۸ تغذیه شدند. سهم کالری (درصد پروتئین: درصد کربوهیدرات: درصد چربی؛ کیلوکالری در گرم) برای HFD برابر $24:41:24$ ؛ $4/73$ کیلوکالری در گرم) بود [۱۹]. در طول انجام پژوهش، دسترسی به آب و غذا برای موش‌ها آزاد بود. پس از ۱۰ هفته تغذیه با HFD موش‌های چاق ($30/95 \pm 3/23$) به دو گروه تمرین HIIT و بدون تمرین به عنوان کنترل (Control) تقسیم شدند و در ادامه به مدت هشت هفته رژیم HFD برای هر دو گروه ادامه پیدا کرد.

موش‌های CON به مدت مساوی با گروه HIIT در معرض محیط تردمیل بدون تمرین دوییدن قرار گرفتند. تمرین بر روی یک تردمیل با ۵ لاین انجام شد تا شدت و مدت تمرین راحت‌تر کنترل شود. بعد از ۵ روز آشناسازی با دوییدن بر روی تردمیل، VO_{2max} با استفاده از یک آزمون درجه‌بندی‌شده اندازه‌گیری شد که طی آن موش‌ها شروع به دوییدن با سرعت ۸ متر در دقیقه با شیب ۵ درجه کردند و سرعت تردمیل به تدریج هر ۲ دقیقه به میزان ۱/۸ متر بر دقیقه تا فرسودگی افزایش یافت. پژوهش‌ها نشان می‌دهند، ارتباط قوی بین سرعت نوار گردان و VO_{2max} موش‌ها وجود دارد ($r = 0.94-0.98$ ، $P < 0.05$). از این رو در این پژوهش با توجه به سرعت دوییدن میزان VO_{2max} موش‌ها به دست آمد [۱۴]. این آزمون، بعد از هر ۲ هفته تمرین ورزشی، به منظور محاسبه میزان VO_{2max} جدید تکرار شد. برنامه تمرین ورزشی HIIT طبق پروتکل هویدالو همکاران با کمی اصلاح بر روی تردمیل برقی مخصوص جوندگان، پنج روز در هفته به مدت ۸ هفته انجام شد. هر جلسه اجرای HIIT شامل ۳۰ دقیقه تمرین ورزشی بود که شدت آن به طور فزاینده از ۵۰ درصد تا ۶۰ درصد در تناوب کم شدت و ۸۵ تا ۹۰ درصد در تناوب شدید افزایش یافت [۲۲]. برنامه کلی تمرین در جدول شماره ۱ ارائه شده است.

در پایان آزمایش، پس از ۱۸ هفته تغذیه و تمرین (۲۴ ساعت پس از آخرین جلسه تمرین و گاوژ)، موش‌ها با دسترسی آزاد به

8. High fat diet

دارای اثر آنوروکسی (مه‌پار کننده) بر اشتهاست [۶]. تجویز محیطی و مرکزی در حیوانات و مصرف محیطی GLP-1 در انسان باعث کاهش مصرف غذا می‌شود [۷]. GLP-1 این اثر را از طریق گیرنده‌های GLP-1 در هسته پاراونتریکولار^۴ و هسته سوپرا اپتیک هیپوتالاموس^۵ هسته، سلول‌های ترشحی و پس از آن منطقه ساقه مغز و عصب واگ میانجی‌گیری می‌کند [۶، ۸].

اگرچه شیوع چاقی به‌وضوح با عوامل محیطی، مانند رژیم‌های غذایی پرکالری و شیوه زندگی کم‌تحرک در ارتباط است، اما مداخلات درمانی جدید برای چاقی بسیار مورد توجه قرار گرفته و بخش زیادی از تحقیقات را به خود اختصاص داده است [۹، ۱۰]. کشف عوامل تأثیرگذار بر اشتها مانند ورزش، یکی از این روش‌های مورد استفاده است [۱۱]. برخی مطالعات افزایش غلظت GLP-1 پلاسما به دنبال ورزش هوازی با شدت متوسط ۷۵-۵۰ درصد VO_{2max} را نشان داده‌اند [۱۲-۱۴]. اثر فعالیت‌های ورزشی از لحاظ نوع، شدت، مدت و حتی تناوبی یا غیرتناوبی بودن متفاوت‌اند. امروزه تمرینات تناوبی با شدت زیاد^۶ (HIIT) به عنوان یکی از روش‌های تمرینی سودمند، مورد توجه قرار گرفته‌اند. تحقیقات نشان می‌دهند که HIIT یک استراتژی ورزشی کارآمد برای بهبود سلامت قلبی عروقی، متابولیسم و تناسب اندام است [۱۵، ۱۶]. HIIT می‌تواند روشی ویژه برای افزایش VO_{2max} و بهبود سلامت CV در مقایسه با تمرینات مداوم با شدت متوسط (MICT)^۷ باشد. به طور معمول، HIIT در فعالیت‌هایی انجام می‌شود که شامل کار دینامیکی با توده عضلانی بزرگ (مانند دوییدن یا دوچرخه سواری)، در شدت نزدیک به ۸۵-۹۰ درصد ضربان قلب بیشینه (HRpeak) یا ۸۰-۹۰ درصد VO_{2max} حدود ۴ دقیقه است و شامل دوره‌های بازیافت شامل پیاپی‌روی یا آهسته دوییدن با شدت قابل ملاحظه‌ای کمتر (حدود ۶۰-۷۰ درصد از حداکثر شدت تمرین) برای مدت زمان ۲ تا ۳ دقیقه است [۱۷]. در مورد تأثیر HIIT بر اشتها و کاهش وزن تحقیقات محدودی انجام گرفته است [۱۲، ۱۸]، اما هنوز نتیجه قطعی از طریق اشتها تأیید نشده است. برخی از تحقیقات اثر تمرین ورزشی بر لپتین را عامل کنترل اشتها می‌دانند [۱۹]؛ اما برخی دیگر از تحقیقات نشان داده‌اند که لپتین عامل مؤثر مهمی بر اشتها نیست [۲۰]. هم‌اکنون اثر تمرین تناوبی با شدت زیاد بر GLP-1 و اشتها در موش‌های چاق مشخص نیست و بیشتر تحقیقات بر روی افراد دیابتی یا بیماری‌هایی مانند پلی‌کیستیک انجام پذیرفته است [۱۸، ۲۱]. لذا در تحقیق حاضر به تأثیر تمرین تناوبی بر GLP-1 به عنوان عامل مرتبط با اشتها و تغییرات وزن و اشتها پرداخته می‌شود.

4. Hypothalamic paraventricular nucleus
5. Superior optic nuclei of the hypothalamus
6. High Intensity Interval Training (HIIT)
7. Moderate-Intensity Continuous Training

جدول ۱. طرح پروتکل تمرین تناوبی شدید

سرد کردن	تمرین HIIT (۳ تناوب)		گرم کردن	مراحل تمرین مؤلفه تمرین
	تناوب کم شدت	تناوب شدید		
۶ دقیقه	۲ دقیقه	۴ دقیقه	۶ دقیقه	زمان تمرین (دقیقه)
۵۰ تا ۶۰ درصد	۵۰ تا ۶۰ درصد	۸۵ تا ۹۰ درصد	۵۰ تا ۶۰ درصد	شدت تمرین (VO_{2max})

جندی شاپور

تجزیه و تحلیل داده‌ها

برای تعیین میانگین و انحراف معیار از آمار توصیفی استفاده شد. پیش از انجام تحلیل ابتدا نرمال بودن توزیع از طریق آزمون شاپیروویلک مورد بررسی قرار گرفت. با توجه به طبیعی بودن پراکندگی یافته‌ها از آزمون تی مستقل برای مقایسه بین دو گروه استفاده شد. جهت مقایسه تغییرات درون گروهی و بین گروهی در وزن و غذای مصرفی از تحلیل واریانس با اندازه‌گیری‌های مکرر استفاده شد.

یافته‌ها

ارزیابی یافته‌ها با استفاده از آزمون تی مستقل نشان داد که بین GLP-1 بین دو گروه تفاوت معنی داری وجود دارد ($t=$ $8/14$, $P<0/001$)، بدین معنا که با توجه به جدول شماره ۲ میزان GLP-1 در گروه آزمایش در مقایسه با گروه کنترل افزایش معنی داری داشته است. تغییرات وزن پس از مرحله مصرف غذای پرچرب یا چاق شدن در دو گروه تمرین و کنترل تفاوت معنی داری داشت. به این معنا که وزن موش‌های چاق بدون تمرین به طور معنی داری در مقایسه با موش‌های چاق با تمرین افزایش معنی داری داشت (جدول شماره ۲). تغییرات غذای مصرفی پس از مرحله مصرف غذای پرچرب یا چاق شدن در دو گروه آزمایش و کنترل تفاوت معنی داری داشت، بدین معنی که غذای مصرفی موش‌های چاق بدون تمرین در مقایسه با موش‌های چاق با تمرین افزایش معنی داری داشت.

آب آشامیدنی پس از ۱۲ ساعت ناشتایی قربانی شدند. در ابتدا با کتامین و زایلازین ترکیبی به نسبت ۱۰ میلی‌گرم به ۱ میلی‌گرم تهیه شد و برای بیهوش کردن موش‌ها از این ترکیب ۱ میلی‌لیتر برای هر کیلوگرم از وزن بدن تزریق دورن صفاقی شد. برای جمع‌آوری نمونه خون قفسه سینه باز شده و خون با سرنگ از بطن چپ قلب موش گرفته شد و بلافاصله درون لوله حاوی ماده فعال کننده لخته، جهت جداسازی سرم خون از سلول‌های خونی ریخته شد. پس از ایجاد لخته به وسیله سانتریفیوژ (۳۰۰۰ دور در دقیقه، ۱۵ دقیقه) سرم جدا شد. همه نمونه‌ها سریعاً به تانک ازت مایع منتقل و سپس در دمای منهای ۸۰ درجه سانتی‌گراد نگهداری شدند.

اندازه‌گیری وزن غذای مصرفی

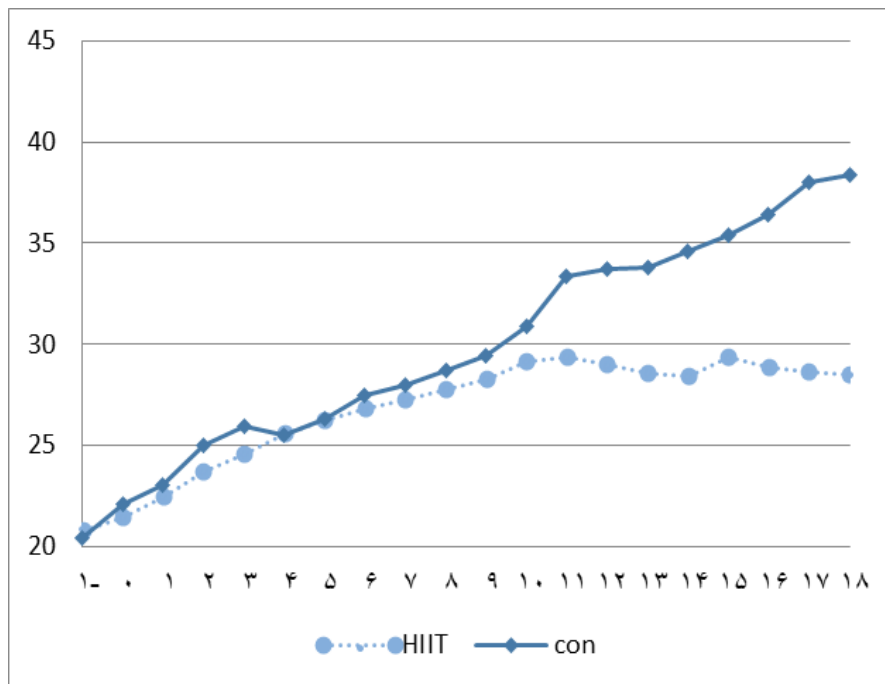
غذاها وزن شده و هر دو روز یک بار مقدار باقی‌مانده دوباره اندازه‌گیری و از مقدار اولیه کسر شد. به این ترتیب مقدار غذای مصرفی روزانه هر موش با ترازوی دیجیتال با دقت ۰/۱ گرم اندازه‌گیری شد. چون غذاها به صورت خوراک فشرده شده بود، به طور معمول هیچ زیر ریز یا دورریزی مشاهده نشد، بنابراین اطمینان حاصل شد که مقدار انرژی دریافتی بر اساس غذای مصرفی به‌درستی اندازه‌گیری شده است. وزن هر موش نیز یک بار در هفته اندازه‌گیری می‌شد.

9. Clot Activator

جدول ۲. مقایسه متغیرهای مورد مطالعه در دو گروه تمرین HIIT و کنترل

متغیر	گروه‌ها	میانگین ± انحراف استاندارد	مقدار T	مقدار P
GPL-1 (ng/L)	کنترل	۱۳۴/۰۸۶۸ ± ۸۹/۹۲۵۶	۸/۱۴	۰/۰۰۱
	آزمایش	۳۹۵/۹۱۷۱ ± ۶۲/۱۳۷۳۲		
تغییرات وزن (گرم)	کنترل	۸/۵۱۲۷ ± ۰/۰۰۱	۳۶۹۲/۱۲۴	۰/۰۰۱
	آزمایش	-۰/۶۵۰ ± ۰/۰۰۱		
تغییرات غذای مصرفی (کیلو کالری/روز)	کنترل	۱/۰۴۰۰	۹۸۰/۲۸۷	۰/۰۰۱
	تمرین	-۱/۰۳۶۷		

جندی شاپور

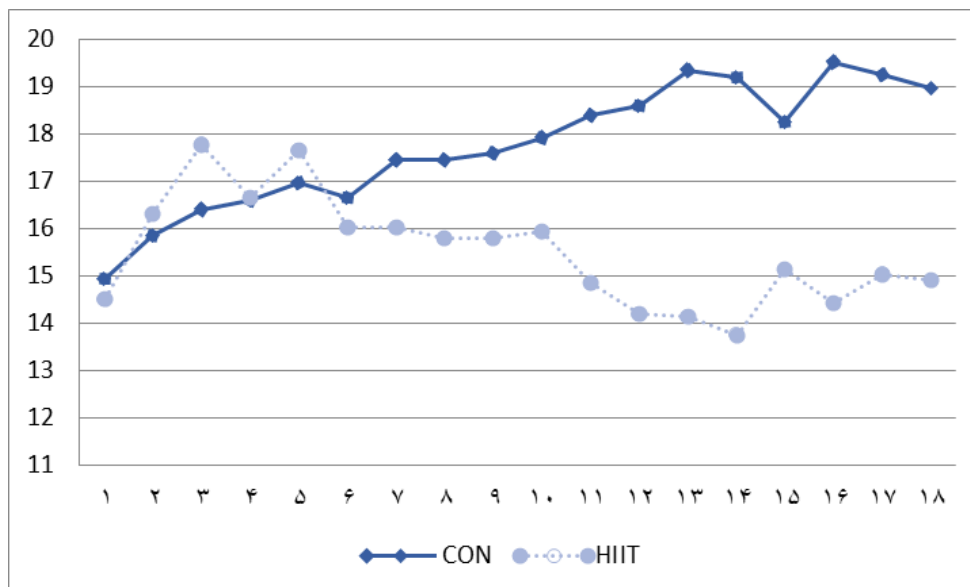


جندی شاپور

تصویر ۱. تغییرات وزن موش ها در دو گروه آزمایش (HIIT) و کنترل (CON) از هفته اول تا مرحله چاق شدن (هفته ۱۰) و پس از دوره آزمایش (هفته ۱۸)

گروه وزن تغییرات معنی داری داشت، اما این تغییرات در بین دو گروه آزمایش و کنترل متفاوت بود. تغییرات وزن دو گروه با آزمون تحلیل واریانس با اندازه گیری های مکرر بررسی شد و مشاهده شد که بین دو گروه در تغییرات وزن تفاوت معنی داری وجود دارد ($F=4/99, P<0/001$). بدین معنا که با توجه به تصویر

با توجه اینکه وزن و مصرف غذا در چندین مرحله اندازه گیری شد جهت مقایسه تغییرات درون گروهی و بین گروهی از آزمون تحلیل واریانس با اندازه گیری های مکرر استفاده شد که با توجه به جدول شماره ۲ تغییرات درون گروهی ($P<0/001$) و بین گروهی ($P<0/001$) هر دو معنی دار بود. بدین معنا که اگرچه در هر دو



جندی شاپور

تصویر ۲. تغییرات وزن غذای مصرفی موش ها در دو گروه آزمایش (HIIT) و کنترل (CON) از هفته اول تا مرحله چاق شدن (هفته ۱۰) و پس از دوره آزمایش (هفته ۱۸)

شماره ۱ گروه چاق بدون تمرین با توجه به روند چاق شدن افزایشی، تفاوت معنی‌داری با تغییرات وزن در گروه کنترل دارد. روند تغییرات وزن غذای مصرفی با توجه به تحلیل واریانس با اندازه‌گیری‌های مکرر نیز همان‌گونه که در تصویر شماره ۲ نشان داده شده است در گروه چاق بدون تمرین در مقایسه با گروه چاق همراه با تمرین افزایش معنی‌داری داشت ($F=35/63, P<0/001$).

بحث

مطالعه حاضر به منظور ایجاد رابطه بین تمرینات تناوبی با شدت زیاد (HIIT) و تنظیم اشتها، به وسیله تغییرات در هورمون بی‌اشتهایی GLP-1 انجام شده است. HIIT غلظت GLP-1 کل را پس از هشت هفته انجام پروتکل ورزشی در موش‌های چاق به طور معنی‌داری افزایش داد. گرچه پژوهش‌های علمی اندکی به بررسی اثرات تمرینات ورزشی HIIT بر روی اشتها پرداخته‌اند، با این حال شواهد نشان می‌دهد که اثرات مزمن ورزش هوازی بر متغیرهای اشتها تا حد زیادی متناقض است. چندین مطالعه افزایش غلظت GLP-1 پلاسما به دنبال ورزش هوازی با شدت متوسط ۵۰-۷۵ درصد VO_{2max} را نشان داده‌اند [۱۱، ۱۳، ۱۴]. در حالی که برخی دیگر از پژوهش‌های قبلی با این یافته‌ها مطابقت ندارند [۲۳، ۲۴]. اغلب پژوهش‌هایی که پاسخ‌های GLP-1 به HIIT را بررسی کرده‌اند (شامل افراد چاق و اغلب دیابتی است) افزایش غلظت آن را نشان می‌دهند [۱۸، ۲۵]. از طرف دیگر برخی پژوهش‌ها هیچ تغییری نشان نمی‌دهند [۱۲، ۲۶]. این امکان وجود دارد که عدم تغییر یا کاهش در غلظت GLP-1 در تحقیقات موجود، مرتبط با اندازه کوچک نمونه‌ها، استفاده از آزمودنی‌های انسانی یا ویژگی‌های متفاوت تمرین مانند شدت و مدت در پژوهش‌های فوق باشد.

GLP-1 به دلیل توانایی آن در رسیدن به ساقه مغز از طریق اندام فرعی، ناحیه پوسترما و برجستگی میانه تأثیر مستقیمی بر اشتها و جذب مواد غذایی دارد [۲۷]. در مغز، GLP-1 به GLP-1R ها که در نواحی مختلف مغز انسان بیان شده، از جمله مراکز درگیر در تنظیم اشتها و احساس سیری متصل می‌شود [۳۱-۳۲]. بورمستر و همکاران [۳۲] مدلی را ارائه داده‌اند که در آن فعال شدن GLP-1R مرکزی باعث کاهش مصرف مواد غذایی، از طریق مهار وابسته به متابولیسم گلوکز از پروتئین کیناز فعال شده با AMP-50 مرکزی (AMPK) می‌شود.

GLP-1 ترشح‌شده در روده، تا حد زیادی توسط DPP-4 تخریب می‌شود و بنابراین، نقش مستقیم آن در تنظیم اشتها هنوز مشخص نیست [۳۳]. غلظت GLP-1 در ناحیه L سلول‌های روده بسیار زیاد است و می‌تواند با فعال کردن فیبرهای عصبی واگ که سیگنال را به ساقه مغز و مراکز هیپوتالاموس کنترل‌کننده اشتها می‌فرستند، در ایجاد بی‌اشتهایی نقش داشته باشد [۳۴-۳۶].

این حال گزارش شده است، سلول‌های مثبت GLP-1 که در قشر مغز و هیپوکامپ وجود دارند، در موش‌های چاق (ob / ob) مقاوم به انسولین در مقایسه با موش‌های C57 کاهش یافته‌اند. در این پژوهش دریافتند که میکروگلیا، به طرز شگفت‌انگیزی، به عنوان یک منبع مرکزی احتمالی GLP-1 را بیان می‌کند. در شرایط مقاومت به انسولین و التهاب، بیان mRNA پروتئین ترشحی پروگلوکاگون و GLP-1 توسط سلول‌های میکروگلیا کاهش یافته است. کاهش در سلول‌های مثبت GLP-1 نیز در قشر مغز و هیپوکامپ موش‌های ob / ob بزرگسال مشاهده شد که در آن تعداد سلول‌های مثبت GLP-1 در مقایسه با موش‌های سیاه C57 معمولی کاهش می‌یابد [۳۷]. به نظر می‌رسد در موش‌های چاق میزان GLP-1 کاهش می‌یابد [۳۸].

در حالی که مکانیسم‌های اساسی ناشی از تغییرات در هورمون‌های تنظیم‌کننده اشتها ناشی از ورزش به‌درستی شناخته نشده‌اند، این احتمال وجود دارد که در هنگام فعالیت ورزشی فعالیت سیستم عصبی سمپاتیک افزایش می‌یابد و موجب ترشح کاتکولامین‌ها می‌شود که می‌تواند بر ترشح GLP-1 تأثیر بگذارد. افزایش تحریک سمپاتیکی همراه با مهار پاراسمپاتیکی، همچنین می‌تواند در هنگام ورزش با شدت زیاد، تخلیه معده را به تأخیر بیندازد [۳۸] و باعث تحریک بیشتر رهایی این هورمون‌ها می‌شود [۳۹]. افزایش کاتکولامین‌ها، اسیدهای چرب آزاد و استفاده از چربی به دنبال HIIT [۴۰-۴۲] با توجه به بیان گیرنده‌های اسید چرب آزاد در سلول‌های انتراندوکراین و توانایی آن‌ها برای تحریک ترشح GLP-1 نیز می‌تواند حائز اهمیت باشد [۴۳، ۴۴].

احتمال دیگر شامل ترشح سیتوکین اینترلوکین - ۶ ناشی از انقباض عضلانی است که نشان داده شده ترشح هورمون‌های بی‌اشتهایی را میانجی‌گری کرده و منجر به فعالیت آن‌ها در حیوانات می‌شود [۴۵، ۴۶] و با کاهش دریافت انرژی (EI) پس از ورزش در انسان ارتباط دارد [۴۷]. متابولیت‌های دیگر مانند لاکتات، گلوکز و انسولین که به دنبال انجام فعالیت‌های ورزشی با شدت زیاد افزایش می‌یابند، [۴۸، ۴۹] همچنین با سرکوب EI همراه هستند [۴۹، ۵۰]. این مکانیسم‌ها به منطقی ساختن یک الگوی وابسته به شدت برای تنظیم اشتها کمک می‌کنند و با پژوهش ما همسو هستند و پیشنهاد می‌شود در تحقیقات آینده مورد بررسی قرار گیرند.

یکی از محدودیت‌های که باید در کارهای بعدی مورد توجه قرار گیرد اندازه‌گیری غلظت کل GLP-1 به جای اشکال فعال زیستی آن‌هاست (GLP-1 ۳۶-۷) که ممکن است یافته‌های ما را محدود کند [۵۰]. اگرچه مطالعات متعددی تغییرات در کل GLP-1 را مشاهده کرده‌اند که احتمالاً غلظت کل بیانگر تغییر در اشکال دیگر است [۱۱، ۱۴، ۲۳، ۲۵، ۲۶، ۵۱]. اما اندازه‌گیری اشکال فعال زیستی می‌تواند دقت تحلیل را افزایش دهد.

محل گزینت تحصیلات تکمیلی تامین شده است

مشارکت نویسندگان

مفهوم سازی، روش شناسی و تایید نهایی: تمامی نویسندگان؛
اجرای پژوهش: محمد حسین سپهری؛ نظارت و مدیریت پروژه:
مریم کوشکی جهرمی، جواد نعمتی؛ نگارش اولیه مقاله: محمد
حسین سپهری؛ ویراستاری: مریم کوشکی جهرمی.

تعارض منافع

بنابر اظهار نویسندگان این مقاله تعارض منافع ندارد.

تشکر و قدردانی

از آقایان دکتر شهرام شکر فروش، دکتر احسان شاد، دکتر
مهدی صمدی، دکتر محمد امین صفری و خانمها پریسا فروزان
و عطیه سپردار نسب که در اجرای این پژوهش محقق را یاری
نمودند تشکر و قدردانی می شود.

مشابه با کاهش هورمون اشتها ۱-GLP، نتایج دیگر تحقیق نشان داد که برنامه تمرین تناوبی با شدت بالا موجب کاهش غذای مصرفی در موش های چاق گروه HIIT در مقایسه با موش های چاق گروه CON شد و همزمان وزن گروه تمرین در مقایسه با گروه کنترل کاهش یافت. بنابراین می توان نتیجه گرفت که HIIT موجب کاهش اشتها و در نتیجه وزن شده است. در پژوهشی که به مقایسه اثر HIIT و تمرینات تداومی با شدت متوسط (MICT) بر فاکتورهای متابولیکی در موش های چاق ناشی از رژیم غذایی پر چرب پرداخته است، نشان داده شده HIIT به مراتب بیشتر از MICT بر روی درصد چربی و کاهش وزن موش ها تأثیر داشته است [۵۲]. با وجود این نتایج بسیار متناقضی در رابطه با اثر HIIT بر روی فاکتورهای مرتبط با چاقی مشاهده شده است. در پژوهشی آکتاس و همکاران [۲۰] دریافتند که سطح لپتین و واسپین بر اثر HIIT تغییر نمی کند. در حالی که سطح آدیپونکتین افزایش می یابد. سابقجو و همکارانش [۵۳] به این نتیجه رسیده اند پس از HIIT، هیچ تغییری در سطح آدیپونکتین و پروفایل لیپیدها در مردان دارای اضافه وزن و چاق مشاهده نمی شود.

در خصوص تأثیر تمرینات دلیل ناهمسو بودن آن می تواند استفاده از نمونه های انسانی در تحقیقات موجود و عدم امکان کنترل دقیق غذای مصرفی در نمونه های انسانی، یا برنامه تمرینی با ویژگی متفاوت باشد. مکانیسم کاهش اشتها در تحقیق حاضر می تواند به افزایش هورمون های ضد اشتها مثل ۱-GLP باشد که در تحقیق حاضر نیز مشاهده شد.

نتیجه گیری

به طور کلی نتایج پژوهش حاضر نشان داد که تمرین ورزشی می تواند تأثیر کاهنده بر غذای مصرفی و کاهش وزن در شرایط مصرف غذای پر چرب داشته باشد که این آثار با توجه به افزایش ۱-GLP قابل توجیه است.

ملاحظات اخلاقی

پیروی از اصول اخلاق پژوهش

کلیه اصول بهداشتی برای جلوگیری از آلودگی احتمالی توسط محقق رعایت شد. محیط آزمایشگاه و تمرین بطور منظم هر روز نظافت شد. محقق کلیه اصول اخلاقی برخورد با حیوانات را رعایت کرد و کلیه مراحل پژوهش مطابق با پیمان هلسینکی در خصوص کار با حیوانات انجام شد.

حامی مالی

این مقاله برگرفته از رساله دکتری نویسنده اول در گروه علوم ورزشی، دانشکده علوم تربیتی و روانشناسی، دانشگاه شیراز، است و بخشی از هزینه مالی این پژوهش با حمایت دانشگاه شیراز و از

References

- [1] World Health Organization. Obesity and overweight [Internet]. 2021 [Updated 2021 June 9]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.
- [2] Waxman A; World Health Assembly. WHO global strategy on diet, physical activity and health. *Food Nutr Bull.* 2004; 25(3):292-302. [DOI:10.1177/156482650402500310] [PMID]
- [3] Bassuk SS, Manson JE. Obesity/overweight: Health consequences. In: Quah SR, Cockerham WC, editors. *International encyclopedia of public health.* Amsterdam: Elsevier Science; 2017. p. 277-94. [DOI:10.1016/B978-0-12-803678-5.00308-8]
- [4] James WP, Jackson-Leach R, Mhurchu CN, Kalamara E, Shayeghi M, Rigby NJ, et al. Overweight and obesity (high body mass index). In: Ezziati M, editor. *Comparative quantification of health risks: Global and regional burden of disease attributable to selected major risk factors.* Geneva: World Health Organization; 2004. https://www.google.com/books/edition/Comparative_Quantification_of_Health_Ris/_cdWzgeECAAJ?hl=en
- [5] Leech CA, Dzhura I, Chepurny OG, Kang G, Schwede F, Genieser HG, et al. Molecular physiology of glucagon-like peptide-1 insulin secretagogue action in pancreatic β cells. *Prog Biophys Mol Biol.* 2011; 107(2):236-47. [DOI:10.1016/j.pbiomolbio.2011.07.005] [PMID] [PMCID]
- [6] Drucker DJ. The biology of incretin hormones. *Cell Metab.* 2006; 3(3):153-65. [DOI:10.1016/j.cmet.2006.01.004] [PMID]
- [7] Chaudhri O, Small C, Bloom S. Gastrointestinal hormones regulating appetite. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2006; 361(1471):1187-209. [DOI:10.1098/rstb.2006.1856] [PMID] [PMCID]
- [8] Parkinson JR, Chaudhri OB, Kuo YT, Field BC, Herlihy AH, Dhillon WS, et al. Differential patterns of neuronal activation in the brainstem and hypothalamus following peripheral injection of GLP-1, oxyntomodulin and lithium chloride in mice detected by manganese-enhanced magnetic resonance imaging (MEMRI). *Neuroimage.* 2009; 44(3):1022-31. [DOI:10.1016/j.neuroimage.2008.09.047] [PMID]
- [9] Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, Ard JD, Comuzzie AG, Donato KA, et al. 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. *Circulation.* 2014; 129(25 Suppl 2):S102-38. [DOI:10.1161/01.cir.0000437739.71477.ee] [PMID] [PMCID]
- [10] Kushner RF, Ryan DH. Assessment and lifestyle management of patients with obesity: Clinical recommendations from systematic reviews. *JAMA.* 2014; 312(9):943-52. [DOI:10.1001/jama.2014.10432] [PMID]
- [11] Martins C, Morgan LM, Bloom SR, Robertson MD. Effects of exercise on gut peptides, energy intake and appetite. *J Endocrinol.* 2007; 193(2):251-8. [DOI:10.1677/JOE-06-0030] [PMID]
- [12] Martins C, Aschehoug I, Ludviksen M, Holst J, Finlayson G, Wisloff U, et al. High-intensity interval training, appetite, and reward value of food in the obese. *Med Sci Sports Exerc.* 2017; 49(9):1851-8. [DOI:10.1249/MSS.0000000000001296] [PMID]
- [13] Adam TC, Westerterp-Plantenga MS. Activity-induced GLP-1 release in lean and obese subjects. *Physiol Behav.* 2004; 83(3):459-66. [DOI:10.1016/j.physbeh.2004.08.035] [PMID]
- [14] Larson-Meyer DE, Palm S, Bansal A, Austin KJ, Hart AM, Alexander BM. Influence of running and walking on hormonal regulators of appetite in women. *J Obes.* 2012; 2012:730409. [DOI:10.1155/2012/730409] [PMID] [PMCID]
- [15] Gillen JB, Gibala MJ. Is high-intensity interval training a time-efficient exercise strategy to improve health and fitness? *Appl Physiol Nutr Metab.* 2014; 39(3):409-12. [DOI:10.1139/apnm-2013-0187] [PMID]
- [16] Karlsen T, Aamot IL, Haykowsky M, Rognmo Ø. High intensity interval training for maximizing health outcomes. *Prog Cardiovasc Dis.* 2017; 60(1):67-77. [DOI:10.1016/j.pcad.2017.03.006] [PMID]
- [17] Weston KS, Wisløff U, Coombes JS. High-intensity interval training in patients with lifestyle-induced cardiometabolic disease: A systematic review and meta-analysis. *Br J Sports Med.* 2014; 48(16):1227-34. [DOI:10.1136/bjsports-2013-092576] [PMID]
- [18] Afrasyabi S, Marandi SM, Kargarfard M. The effects of high intensity interval training on appetite management in individuals with type 2 diabetes: Influenced by participants weight. *J Diabetes Metab Disord.* 2019; 18(1):107-17. [DOI:10.1007/s40200-019-00396-0] [PMID] [PMCID]
- [19] Avazpor S, Fazel Kalkhoran J, Amini HA. Effect of 8 weeks of high intensity interval training on plasma levels of adiponectin and leptin in overweight nurses. *Nov Biomed.* 2016; 4(3):87-92. <https://www.sid.ir/en/journal/ViewPaper.aspx?ID=510864>
- [20] Aktaş HŞ, Uzun YE, Kutlu O, Peñçe HH, Özçelik F, Çil EÖ, et al. The effects of high intensity-interval training on vaspin, adiponectin and leptin levels in women with polycystic ovary syndrome. *Arch Physiol Biochem.* 2019; 1-6. [DOI:10.1080/13813455.2019.1662450] [PMID]
- [21] Holmes A, Coppey LJ, Davidson EP, Yorek MA. Rat models of diet-induced obesity and high fat/low dose streptozotocin type 2 diabetes: Effect of reversal of high fat diet compared to treatment with enalapril or menhaden oil on glucose utilization and neuropathic endpoints. *J Diabetes Res.* 2015; 2015:307285. [DOI:10.1155/2015/307285] [PMID] [PMCID]
- [22] Høydal MA, Wisløff U, Kemi OJ, Ellingsen Ø. Running speed and maximal oxygen uptake in rats and mice: Practical implications for exercise training. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2007; 14(6):753-60. [DOI:10.1097/HJR.0b013e3281eacef1] [PMID]
- [23] Kawano H, Mineta M, Asaka M, Miyashita M, Numao S, Gando Y, et al. Effects of different modes of exercise on appetite and appetite-regulating hormones. *Appetite.* 2013; 66:26-33. [DOI:10.1016/j.appet.2013.01.017] [PMID]
- [24] Hazell TJ, Islam H, Hallworth JR, Copeland JL. Total PYY and GLP-1 responses to submaximal continuous and supramaximal sprint interval cycling in men. *Appetite.* 2017; 108:238-44. [DOI:10.1016/j.appet.2016.10.006] [PMID]
- [25] Martins C, Stensvold D, Finlayson G, Holst J, Wisloff U, Kulseng B, et al. Effect of moderate-and high-intensity acute exercise on appetite in obese individuals. *Med Sci Sports Exerc.* 2015; 47(1):40-8. [DOI:10.1249/MSS.0000000000000372] [PMID]

- [26] Beaulieu K, Olver TD, Abbott KC, Lemon PW. Energy intake over 2 days is unaffected by acute sprint interval exercise despite increased appetite and energy expenditure. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2015; 40(1):79-86. [DOI:10.1139/apnm-2014-0229] [PMID]
- [27] Secher A, Jelsing J, Baquero AF, Hecksher-Sørensen J, Cowley MA, Dalbøge LS, et al. The arcuate nucleus mediates GLP-1 receptor agonist liraglutide-dependent weight loss. *J Clin Invest*. 2014; 124(10):4473-88. [PMID] [PMCID]
- [28] Campbell JE, Drucker DJ. Pharmacology, physiology, and mechanisms of incretin hormone action. *Cell Metab*. 2013; 17(6):819-37. [DOI:10.1016/j.cmet.2013.04.008] [PMID]
- [29] Gejl M, Rungby J, Brock B, Gjedde A. At the centennial of Michaelis and Menten, competing Michaelis-Menten steps explain effect of GLP-1 on blood-brain transfer and metabolism of glucose. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2014; 115(2):162-71. [DOI:10.1111/bcpt.12240] [PMID]
- [30] Holst JJ. Enteroendocrine secretion of gut hormones in diabetes, obesity and after bariatric surgery. *Curr Opin Pharmacol*. 2013; 13(6):983-8. [DOI:10.1016/j.coph.2013.09.014] [PMID]
- [31] van Bloemendaal L, IJzerman RG, Ten Kulve JS, Barkhof F, Konrad RJ, Drent ML, et al. GLP-1 receptor activation modulates appetite and reward-related brain areas in humans. *Diabetes*. 2014; 63(12):4186-96. [DOI:10.2337/db14-0849] [PMID]
- [32] Burmeister MA, Ayala J, Drucker DJ, Ayala JE. Central glucagon-like peptide 1 receptor-induced anorexia requires glucose metabolism-mediated suppression of AMPK and is impaired by central fructose. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2013; 304(7):E677-85. [DOI:10.1152/ajpendo.00446.2012] [PMID]
- [33] Hansen L, Deacon CF, Orskov C, Holst JJ. Glucagon-like peptide-1-(7-36) amide is transformed to glucagon-like peptide-1-(9-36) amide by dipeptidyl peptidase IV in the capillaries supplying the L cells of the porcine intestine. *Endocrinology*. 1999; 140(11):5356-63. [DOI:10.1210/endo.140.11.7143] [PMID]
- [34] Holst JJ. The physiology of glucagon-like peptide 1. *Physiol Rev*. 2007; 87(4):1409-39. [DOI:10.1152/physrev.00034.2006] [PMID]
- [35] Ruttimann EB, Arnold M, Hillebrand JJ, Geary N, Langhans W. Intrameal hepatic portal and intraperitoneal infusions of glucagon-like peptide-1 reduce spontaneous meal size in the rat via different mechanisms. *Endocrinology*. 2009; 150(3):1174-81. [DOI:10.1210/en.2008-1221] [PMID] [PMCID]
- [36] Hayes MR, Kanoski SE, De Jonghe BC, Lechner TM, Alhadeff AL, Fortin SM, et al. The common hepatic branch of the vagus is not required to mediate the glycemic and food intake suppressive effects of glucagon-like-peptide-1. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2011; 301(5):R1479-85. [DOI:10.1152/ajpregu.00356.2011] [PMID] [PMCID]
- [37] Kappe C, Tracy LM, Patrone C, Iverfeldt K, Sjöholm Å. GLP-1 secretion by microglial cells and decreased CNS expression in obesity. *J Neuroinflammation*. 2012; 9:276. [DOI:10.1186/1742-2094-9-276] [PMID] [PMCID]
- [38] Muscogiuri G, DeFronzo RA, Gastaldelli A, Holst JJ. Glucagon-like peptide-1 and the central/peripheral nervous system: Crosstalk in diabetes. *Trends Endocrinol Metab*. 2017; 28(2):88-103. [DOI:10.1016/j.tem.2016.10.001] [PMID]
- [39] Horner KM, Schubert MM, Desbrow B, Byrne NM, King NA. Acute exercise and gastric emptying: A meta-analysis and implications for appetite control. *Sports Med*. 2015; 45(5):659-78. [DOI:10.1007/s40279-014-0285-4] [PMID]
- [40] Cummings DE, Overduin J. Gastrointestinal regulation of food intake. *J Clin Invest*. 2007; 117(1):13-23. [PMID] [PMCID]
- [41] Peake JM, Tan SJ, Markworth JF, Broadbent JA, Skinner TL, Cameron-Smith D. Metabolic and hormonal responses to isoenergetic high-intensity interval exercise and continuous moderate-intensity exercise. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2014; 307(7):E539-52. [DOI:10.1152/ajpendo.00276.2014] [PMID]
- [42] Williams CB, Zelt JG, Castellani LN, Little JP, Jung ME, Wright DC, et al. Changes in mechanisms proposed to mediate fat loss following an acute bout of high-intensity interval and endurance exercise. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2013; 38(12):1236-44. [DOI:10.1139/apnm-2013-0101] [PMID]
- [43] Feinle-Bisset C, Patterson M, Ghatei MA, Bloom SR, Horowitz M. Fat digestion is required for suppression of ghrelin and stimulation of peptide YY and pancreatic polypeptide secretion by intraduodenal lipid. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2005; 289(6):E948-53. [DOI:10.1152/ajpendo.00220.2005] [PMID]
- [44] Hirasawa A, Tsumaya K, Awaji T, Katsuma S, Adachi T, Yamada M, et al. Free fatty acids regulate gut incretin glucagon-like peptide-1 secretion through GPR120. *Nat Med*. 2005; 11(1):90-4. [DOI:10.1038/nm1168] [PMID]
- [45] Ellingsgaard H, Hauselmann I, Schuler B, Habib AM, Baggio LL, Meier DT, et al. Interleukin-6 enhances insulin secretion by increasing glucagon-like peptide-1 secretion from L cells and alpha cells. *Nat Med*. 2011; 17(11):1481-9. [DOI:10.1038/nm.2513] [PMID] [PMCID]
- [46] Shirazi R, Palsdottir V, Collander J, Anesten F, Vogel H, Langlet F, et al. Glucagon-like peptide 1 receptor induced suppression of food intake, and body weight is mediated by central IL-1 and IL-6. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013; 110(40):16199-204. [DOI:10.1073/pnas.1306799110] [PMID] [PMCID]
- [47] Almada C, Cataldo LR, Smalley SV, Diaz E, Serrano A, Hodgson MI, et al. Plasma levels of interleukin-6 and interleukin-18 after an acute physical exercise: relation with post-exercise energy intake in twins. *J Physiol Biochem*. 2013; 69(1):85-95. [DOI:10.1007/s13105-012-0191-x] [PMID]
- [48] Sim AY, Wallman KE, Fairchild TJ, Guelfi KJ. High-intensity intermittent exercise attenuates ad-libitum energy intake. *Int J Obes (Lond)*. 2014; 38(3):417-22. [DOI:10.1038/ijo.2013.102] [PMID]
- [49] Lam CK, Chari M, Wang PY, Lam TK. Central lactate metabolism regulates food intake. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2008; 295(2):E491-6. [DOI:10.1152/ajpendo.90481.2008] [PMID]
- [50] Hussain SS, Bloom SR. The regulation of food intake by the gut-brain axis: Implications for obesity. *Int J Obes (Lond)*. 2013; 37(5):625-33. [DOI:10.1038/ijo.2012.93] [PMID]
- [51] Ueda SY, Yoshikawa T, Katsura Y, Usui T, Fujimoto S. Comparable effects of moderate intensity exercise on changes in anorectic gut hormone levels and energy intake to high inten-

sity exercise. J Endocrinol. 2009; 203(3):357-64. [DOI:10.1677/JOE-09-0190] [PMID]

[52] Wang N, Liu Y, Ma Y, Wen D. High-intensity interval versus moderate-intensity continuous training: Superior metabolic benefits in diet-induced obesity mice. Life Sci. 2017; 191:122-31. [DOI:10.1016/j.lfs.2017.08.023] [PMID]

[53] Saghebjo M, Farrokhi-Fard M, Hedayati M, Sadeghi-Tabas S. The effect of high-intensity interval training and L-arginine supplementation on the serum levels of adiponectin and lipid profile in overweight and obese young men. Obes Med. 2019 ; 16:100139. [DOI:10.1016/j.obmed.2019.100139]