

Efektivitas *Concurrent Training* pada Kasus *Metabolic Syndrome*: Sebuah Kajian Literatur

Putu Ayu Sita Saraswati^{1*}

¹⁾Departemen Fisioterapi, Fakultas Kedokteran, Universitas Udayana, Jalan PB Sudirman, Denpasar, 80232, Indonesia

*Corresponding author, e-mail: sitasaraswati@unud.ac.id

Diterima 7 Januari 2026 / Disetujui 9 Maret 2026

ABSTRAK

Dalam satu dekade terakhir, prevalensi sindrom metabolik (MetS) terus meningkat secara global yang tidak hanya berdampak pada peningkatan morbiditas dan mortalitas, tetapi juga membebani sistem pelayanan kesehatan secara signifikan. Oleh karena itu, intervensi non-farmakologis yang efektif, aman, dan berkelanjutan menjadi prioritas utama dalam pencegahan dan pengelolaan MetS, dengan latihan fisik seperti kombinasi latihan aerobik dan resistensi atau *concurrent training* (CT), sebagai pilar utama terapi gaya hidup. Literature review ini bertujuan menganalisis pengaruh CT terhadap individu dengan MetS berdasarkan temuan-temuan penelitian yang relevan. Metode yang diterapkan adalah kajian pustaka dengan mengeksplorasi sumber-sumber ilmiah dari pangkalan data Google Scholar, PEDro, dan PubMed. Sebanyak lima artikel terkait topik penelitian telah diidentifikasi dan dianalisis dalam kajian ini. Berdasarkan penelitian sebelumnya, *concurrent training* dapat menjadi pilihan intervensi non-farmakologis karena terbukti memberikan perbaikan bermakna secara klinis pada beberapa komponen utama sindrom metabolik. *Concurrent training* memberikan manfaat signifikan terhadap komponen utama sindrom metabolik, terutama dalam menurunkan adipositas sentral dan tekanan darah melalui mekanisme adaptasi aerobik dan resistensi yang saling melengkapi.

Kata kunci: aerobik, *concurrent training*, MetS, sindrom metabolik, resistensi

ABSTRACT

Over the past decade, the global prevalence of metabolic syndrome (MetS) has continued to increase, contributing not only to higher morbidity and mortality rates but also placing a substantial burden on healthcare systems. Therefore, effective, safe, and sustainable non-pharmacological interventions have become a primary priority in the prevention and management of MetS. Physical exercise, particularly the combination of aerobic and resistance training, known as *concurrent training* (CT) serves as a cornerstone of lifestyle-based therapy. This literature review aims to analyze the effects of CT on individuals with MetS based on relevant research findings. This study employed a literature review approach by exploring scientific sources from the Google Scholar, PEDro, and PubMed databases. A total of five articles relevant to the research topic were identified and analyzed in this review. Based on previous studies, *concurrent training* may serve as a non-pharmacological intervention option, as it has been shown to produce clinically significant improvements in several key components of metabolic syndrome. *Concurrent training* provides significant benefits for the main components of metabolic syndrome, particularly in reducing central adiposity and blood pressure through complementary aerobic and resistance adaptation mechanisms.

Keywords: aerobic, *concurrent training*, MetS, metabolic syndrome, resistance

PENDAHULUAN

Metabolic syndrome (MetS) merupakan suatu klaster gangguan metabolik yang mencakup obesitas sentral, dislipidemia, hipertensi, dan gangguan regulasi glukosa, yang secara sinergis meningkatkan risiko penyakit kardiovaskular dan diabetes melitus tipe 2 (DMT2). MetS telah diakui sebagai salah satu determinan utama peningkatan beban penyakit tidak menular (PTM) secara global, mengingat kontribusinya terhadap morbiditas, mortalitas dini, serta pembiayaan kesehatan jangka panjang (Saklayen, 2018). Kompleksitas patofisiologi MetS yang melibatkan interaksi antara disfungsi metabolik, inflamasi kronis derajat rendah, dan gangguan regulasi energi menjadikan kondisi ini sulit ditangani dengan pendekatan tunggal.

Secara epidemiologis, prevalensi MetS menunjukkan tren peningkatan di berbagai negara, termasuk di kawasan Asia Tenggara. Di Indonesia, MetS telah menjadi masalah kesehatan masyarakat yang signifikan, dengan prevalensi pada populasi dewasa diperkirakan berkisar antara 20–25% (Herningtyas & Ng, 2019). Data survei kesehatan nasional juga menunjukkan peningkatan prevalensi obesitas sentral, hipertensi, dan hiperglikemia dalam satu dekade terakhir, yang merupakan komponen utama MetS (Sigit et al., 2022). Kondisi ini semakin diperburuk oleh tingginya proporsi penduduk dengan tingkat aktivitas fisik yang tidak memenuhi rekomendasi, khususnya pada kelompok usia produktif dan masyarakat perkotaan.

Dampak MetS tidak hanya terbatas pada peningkatan risiko DMT2 dan penyakit kardiovaskular, tetapi juga berimplikasi pada penurunan kualitas hidup, peningkatan kecacatan, serta produktivitas kerja yang menurun. Individu dengan MetS memiliki risiko kejadian kardiovaskular mayor dua hingga tiga kali lebih tinggi dibandingkan individu tanpa MetS, serta berkontribusi signifikan terhadap peningkatan angka kematian akibat PTM (Kassi et al., 2023). Dalam konteks Indonesia, tingginya beban MetS berpotensi meningkatkan tekanan terhadap sistem kesehatan nasional, sehingga menuntut strategi pencegahan dan penatalaksanaan yang efektif, berkelanjutan, dan berbasis bukti.

Intervensi gaya hidup merupakan komponen fundamental dalam pencegahan dan pengelolaan MetS, dengan *exercise* atau aktivitas fisik terstruktur direkomendasikan sebagai pilar utama. Sejumlah studi dalam satu dekade terakhir menunjukkan bahwa *exercise* mampu memperbaiki hampir seluruh komponen MetS melalui berbagai mekanisme fisiologis, termasuk peningkatan sensitivitas insulin, penurunan lemak visceral, perbaikan profil lipid, serta regulasi tekanan darah (Ostman et al., 2019). Namun demikian, bukti juga menunjukkan bahwa respons terhadap *exercise* bersifat spesifik terhadap jenis dan karakteristik latihan yang diberikan.

Latihan aerobik diketahui efektif dalam meningkatkan kebugaran kardiorespirasi dan kontrol glikemik, sedangkan latihan resistensi berperan penting dalam peningkatan massa dan fungsi otot rangka, yang berdampak pada peningkatan kapasitas metabolik basal. Dalam konteks ini, *concurrent training* kombinasi latihan aerobik dan resistensi dalam satu program muncul sebagai pendekatan yang secara teoritis dan empiris mampu menargetkan berbagai komponen MetS secara simultan. Meta-analisis dan tinjauan sistematis terbaru melaporkan bahwa *concurrent training* memberikan perbaikan yang lebih komprehensif terhadap lingkaran pinggang, tekanan darah, profil lipid, dan kontrol glukosa dibandingkan latihan tunggal, khususnya pada individu dengan risiko metabolik tinggi (Martínez-Gómez et al., 2023).

Dengan meningkatnya prevalensi MetS di Indonesia dan kuatnya hubungan antara sindrom ini dengan gaya hidup sedentari, *concurrent training* berpotensi menjadi strategi intervensi non-farmakologis yang relevan dan aplikatif. Namun, diperlukan pembahasan kritis berbasis literatur terkini untuk menilai sejauh mana *concurrent training* mampu memberikan manfaat metabolik yang optimal serta implikasinya bagi pencegahan dan pengelolaan MetS. Oleh karena itu, latar belakang ini menegaskan urgensi kajian lebih lanjut mengenai peran *concurrent training* sebagai pendekatan *exercise* yang komprehensif dalam menekan beban yang ditimbulkan oleh kasus MetS.

METODE

Metode penulisan artikel ini menggunakan pendekatan *literature review* melalui proses penelusuran dan penelaahan pustaka dari berbagai sumber yang relevan dengan topik kajian. Pencarian artikel dilakukan menggunakan basis data ilmiah, yaitu Google Scholar, PEDro, dan PubMed.

Kriteria inklusi dalam kajian ini meliputi artikel yang sesuai dengan judul dan fokus pembahasan, dengan penggunaan kata kunci *concurrent training*, *strength training*, *endurance training*, *exercise*, *metabolic syndrome*, *MetS*, sindrom metabolik, *combination training*, serta efek latihan pada sindrom metabolik, yang dikombinasikan menggunakan operator Boolean “AND” dan “OR”. Artikel yang disertakan merupakan publikasi pada jurnal nasional maupun internasional, diterbitkan dalam rentang waktu 5–10 tahun terakhir (2016–2025), serta tidak termasuk dalam kategori jurnal predator. Proses pengumpulan artikel dilakukan pada periode November 2025 hingga Januari 2026.

Adapun kriteria eksklusi mencakup artikel yang dipublikasikan sebelum tahun 2016 serta studi yang melibatkan subjek yang telah didiagnosis sindrom metabolik atau telah memenuhi kriteria sindrom metabolik. Setelah seluruh literatur terkumpul, data dianalisis menggunakan pendekatan kualitatif dengan menelaah isi dan makna yang relevan dengan rumusan masalah. Informasi yang diperoleh kemudian diklasifikasikan berdasarkan tema, dan hasil analisis disintesis dari sumber-sumber yang memenuhi kriteria inklusi untuk menghasilkan kesimpulan yang valid dan selaras dengan tujuan kajian.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil kajian ini memperkuat bukti ilmiah bahwa *concurrent training* (CT), yaitu kombinasi latihan aerobik dan latihan resistensi, memberikan perbaikan bermakna secara klinis pada beberapa komponen utama sindrom metabolik. Sejalan dengan penelitian terdahulu, CT menghasilkan adaptasi fisiologis yang bersifat sinergis dan tidak sepenuhnya dapat dicapai apabila hanya menggunakan satu jenis latihan saja (Da Silva et al., 2020; DelgadoFloody et al., 2021).

Latihan fisik, khususnya latihan kombinasi (*concurrent training*) yang menggabungkan latihan beban dan aerobik dalam satu sesi, terbukti memberikan manfaat yang komprehensif bagi individu dengan sindrom metabolik (MetS). Secara signifikan, intervensi latihan selama 16 minggu mampu memperbaiki skor risiko sindrom metabolik (Z-score) secara keseluruhan, yang mencakup perbaikan pada lingkaran pinggang, tekanan darah arteri rata-rata, kadar trigliserida, dan glukosa puasa (Moreno-Cabañas et al., 2021; Agner et al., 2018). Temuan ini menunjukkan bahwa meskipun porsi latihan aerobik dikurangi untuk memberi ruang bagi latihan beban, manfaat kesehatan kardiometabolik yang diperoleh tetap setara dengan latihan aerobik intensitas tinggi saja.

Selain perbaikan profil metabolik, penambahan latihan beban memberikan keunggulan pada adaptasi otot yang tidak didapatkan dari latihan aerobik Tunggal (Moreno-Cabañas et al., 2021). Latihan kombinasi menghasilkan peningkatan kekuatan maksimal (*leg press 1RM*) yang lebih besar serta meningkatkan kemampuan daya ledak dan kecepatan propulsif pada beban berat. Hal ini sangat krusial bagi pasien sindrom metabolik, terutama lansia, karena kekuatan otot berhubungan terbalik dengan prevalensi MetS dan sangat menentukan fungsi fisik serta mobilitas sehari-hari.

Latihan fisik yang terstruktur memiliki dampak klinis yang signifikan terhadap manajemen pengobatan. Pada populasi lansia dengan sindrom metabolik, program latihan kombinasi terbukti dapat meningkatkan jarak tempuh dalam tes jalan enam menit (*6-Minute Walk Test*) dan secara khusus menurunkan konsumsi obat-obatan golongan biguanid (seperti metformin) (Agner et al., 2018). Penurunan penggunaan obat ini kemungkinan besar didorong oleh peningkatan sensitivitas insulin dan kontrol glikemik yang lebih baik akibat peningkatan massa dan kekuatan otot.

Penurunan lingkaran pinggang yang lebih besar pada konfigurasi latihan resistensi yang diikuti dengan HIIT (RT+HIIT) menunjukkan bahwa urutan latihan memiliki peran penting dalam menentukan adaptasi metabolik. Secara mekanistik, pelaksanaan latihan resistensi pada awal sesi meningkatkan aktivasi serat otot dan penggunaan glikogen otot, sehingga mendorong peningkatan oksidasi lemak selama fase HIIT berikutnya. Pola ini

berpotensi menargetkan lemak visceral secara lebih efektif, yang merupakan determinan utama terjadinya resistensi insulin dan inflamasi sistemik pada sindrom metabolik (Delgado-Floody et al., 2021).

Selain itu, peningkatan massa otot akibat latihan resistensi dapat meningkatkan *resting energy expenditure* serta memperbaiki komunikasi miokin–adipokin, termasuk peningkatan sekresi IL-6 dan irisin, yang berperan dalam mobilisasi dan oksidasi asam lemak. Mekanisme ini dapat menjelaskan mengapa konfigurasi CT dengan dominasi latihan resistensi memberikan dampak lebih besar terhadap penurunan adipositas sentral (Da Silva et al., 2020).

Penurunan tekanan darah sistolik setelah intervensi CT menunjukkan adanya perbaikan fungsi vaskular. Latihan HIIT meningkatkan *shear stress* pada dinding pembuluh darah yang merangsang peningkatan bioavailabilitas *nitric oxide*, sehingga memperbaiki vasodilatasi endotel. Sementara itu, latihan resistensi berkontribusi dalam menurunkan aktivitas sistem saraf simpatis dan resistensi perifer total, yang berdampak pada penurunan tekanan darah istirahat (Da Silva et al., 2020).

Namun demikian, variasi respons antarindividu masih ditemukan, yang mengindikasikan bahwa faktor seperti penggunaan obat antihipertensi, tingkat kekakuan arteri, dan disfungsi otonom dapat memengaruhi besar efek latihan. Temuan ini menegaskan kompleksitas respons tekanan darah pada individu dengan sindrom metabolik (Delgado-Floody et al., 2021).

Meskipun tidak seluruh peserta menunjukkan penurunan glukosa darah puasa yang signifikan, CT tetap memiliki potensi dalam memperbaiki regulasi glikemik melalui mekanisme yang saling melengkapi. Latihan resistensi meningkatkan pengambilan glukosa secara independen dari insulin melalui peningkatan translokasi GLUT-4 dan peningkatan massa otot rangka, sedangkan HIIT meningkatkan sensitivitas insulin dan efisiensi mitokondria. Ketidakkonsistenan respons glikemik menunjukkan adanya *interindividual variability to exercise training* (IVET), sehingga efektivitas CT sangat dipengaruhi oleh status metabolik awal dan karakteristik individu (Da Silva et al., 2020; Delgado-Floody et al., 2021).

Perubahan pada profil lipid, khususnya HDL-kolesterol dan trigliserida, cenderung moderat dan tidak selalu signifikan. HIIT diketahui meningkatkan aktivitas lipoprotein lipase yang berperan dalam klirens trigliserida, sedangkan latihan resistensi mendukung peningkatan HDL-kolesterol melalui peningkatan metabolisme lipid otot. Namun, adaptasi ini sering kali memerlukan durasi intervensi yang lebih panjang atau dikombinasikan dengan intervensi nutrisi untuk menghasilkan perubahan yang lebih konsisten (Zhou et al., 2022). Secara keseluruhan, CT merupakan strategi latihan yang efektif dan efisien waktu untuk memperbaiki beberapa komponen sindrom metabolik, terutama adipositas sentral dan tekanan darah. Namun, adanya heterogenitas respons metabolik menekankan pentingnya pendekatan individualisasi dalam peresepan latihan. Penelitian selanjutnya perlu mempertimbangkan durasi intervensi yang lebih panjang, penggunaan biomarker mekanistik (seperti sitokin inflamasi dan miokin), serta analisis berdasarkan risiko metabolik awal guna mengoptimalkan manfaat CT pada populasi dengan sindrom metabolik.

Tabel 1. Ringkasan *Review* Artikel

Penulis/ Tahun	Tipe Studi Dan Besar Sampel	Tujuan	Intervensi	Alat Ukur	Hasil
-------------------	-----------------------------------	--------	------------	-----------	-------

MorenoCabañas et al, 2020	Randomized Control Trial dengan besar sampel 66 orang	untuk menentukan apakah latihan gabungan (ketahanan dan kekuatan dalam satu sesi) memicu adaptasi otot kaki yang melebihi adaptasi yang diperoleh oleh latihan ketahanan saja pada individu	Intense aerobic cycling dan intense aerobic cycling dikombinasikan dengan resistance training (concurrent) selama 16 minggu, 50 menit, tiga kali per minggu	Stadiometer, bioelectrical impedance analysis, ECG-gated electro-sphygmomanometer, pemeriksaan <i>blood glucose triglycerides</i> dan <i>HDL-c.</i> , infrared timing system measuring time of flight, leg press machine	Mengganti 20% dari bersepeda aerobik intensif dengan latihan beban akan semakin meningkatkan 1RM leg press, MPV pada beban tinggi, dan kemampuan melompat, sekaligus memberikan peningkatan
---------------------------	---	---	---	--	---

		yang tidak aktif dengan sindrom metabolik (MetS).			serupa pada komponen MetS.
Zhou et al, 2022	Randomized Control Trial dengan besar sampel 85 orang	Untuk mengevaluasi efek dari berbagai kombinasi program latihan aerobik dan latihan beban terhadap metabolisme glukosa dan lipid plasma serta kualitas tidur pada pasien MS lanjut usia	Aerobic training (AT), resistance training (RT), high aerobic with low resistance training (HALRT), high resistance with low aerobic training (HRLAT), dan kelompok kontrol. 50 menit per sesi, tiga kali seminggu selama 12 minggu	electronic sphygmomanometer, digital grip strength meter, automated biochemical analyzer, hand-held glucose meter, Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI)	Resep latihan gabungan aerobik dan resistensi lebih efektif daripada latihan aerobik atau latihan beban saja dalam meningkatkan metabolisme glukosa dan lipid plasma serta kualitas tidur pada pasien MS lanjut usia.

Agner et al, 2018	Randomized Control Trial dengan besar sampel 41 orang	Menentukan efek program concurrent training terhadap kekuatan otot, fungsi berjalan, profil metabolisme, risiko kardiovaskular, penggunaan obat-obatan, dan kualitas hidup pada lansia dengan sindrom metabolik.	Concurrent Training selama 90 menit persesi, dua kali per minggu selama 12 minggu..	Kekuatan dengan 1 maximum repetition (1MR) for 12 muscle groups; the Six-Minute Walk Test (6MWT); blood concentrations of cholesterol and glucose; laporan konsumsi obat; and the administration of the SF-36 questionnaire.	Hasil penelitian ini menunjukkan peningkatan kekuatan otot pada anggota tubuh bagian bawah dan atas, serta peningkatan jarak berjalan pada kelompok lansia yang menjalani pelatihan simultan selama 12 minggu. Namun, tidak terjadi perubahan pada lingkaran perut, BMI, risiko kardiovaskular, atau kualitas hidup. Selain itu, tidak ditemukan
					perubahan pada glukosa atau kolesterol setelah intervensi, tetapi para sukarelawan menunjukkan penurunan penggunaan obat anti-glikemik biguanida.

Da Silva et al, 2020	Randomized Control Trial dengan besar sampel 39 orang	Untuk menganalisis pengaruh berbagai mode dan intensitas latihan aerobik, yaitu latihan interval intensitas tinggi aerobik (HIIT) versus latihan aerobik kontinu intensitas sedang (MICT) yang dikombinasikan dengan program latihan beban (RT)] terhadap hasil metabolisme pada peserta dengan sindrom metabolik (MetS).	Moderate intensity continuous aerobic training (MICT) dengan Resistance Training (RT), dan high-intensity interval training (HIIT) dengan RT. 50 menit per sesi, tiga kali seminggu selama 12 minggu	portable digital scale, portable Harpenden stadiometer, digital sphygmomanometer, Menarini-Arkray HA 8140 (Kyoto, Japan) commercial kit	Kedua mode latihan gabungan memberikan berbagai manfaat kardiometabolik pada orang dewasa dan lansia dengan MetS. HIIT dengan RT berpotensi memberikan peningkatan yang lebih tinggi, meningkatkan FBG dan sensitivitas insulin pada penderita MetS.
Degaldo-Floody et al, 2021	Randomized Control Trial dengan besar sampel 34 orang	Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mendeskripsikan efek, dan variabilitas antar individu, dari 20 minggu dua konfigurasi latihan kardio intensif (yaitu, latihan interval intensitas tinggi	resistance training plus high-intensity interval training dengan urutan berbeda	<i>Blood test</i> untu kadar FPG, HDL-c, and triglycerides (Tg), as well as the additional markers, total cholesterol (Tc), and low-density lipoprotein cholesterol (LDL-c), digital bio-impedance scale, six minutes walking test,	Concurrent training (CT) menurunkan berat badan, tekanan darah, kadar glukosa plasma puasa (FPG). Kelompok RT + HIIT menunjukkan penurunan

		(HIIT) ditambah latihan beban (RT), dibandingkan dengan RT ditambah HIIT) pada wanita dengan obesitas berat/morbid.		digital dynamometer.	signifikan pada lingkaran pinggang dan tekanan darah sistolik. Kelompok HIIT + RT mencapai penurunan signifikan pada tekanan darah sistolik, tetapi tidak menunjukkan perubahan signifikan pada lingkaran pinggang.
--	--	---	--	----------------------	--

SIMPULAN

Concurrent training memberikan manfaat signifikan terhadap komponen utama sindrom metabolik, terutama dalam menurunkan adipositas sentral dan tekanan darah melalui mekanisme adaptasi aerobik dan resistensi yang saling melengkapi. Respons terhadap kontrol glikemik dan profil lipid bersifat bervariasi antarindividu, sehingga pengaturan konfigurasi dan urutan latihan menjadi faktor penting. Pendekatan *concurrent training* berpotensi diterapkan sebagai strategi latihan berbasis bukti dengan prinsip individualisasi.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis menyampaikan ucapan terima kasih kepada berbagai pihak yang telah memberikan bantuan pada saat proses penulisan yang dilakukan

DAFTAR RUJUKAN

- Agner, V.F.C. et al. 2018. Effects of concurrent training on muscle strength in older adults with metabolic syndrome: A randomized controlled clinical trial, *Archives of Gerontology and Geriatrics*, 75, pp. 158–164. doi: <https://doi.org/10.1016/j.archger.2017.12.011>.
- Da Silva, M.A.R. et al. 2020. The effects of concurrent training combining both resistance exercise and highintensity interval training or moderate-intensity continuous training on metabolic syndrome, *Frontiers in Physiology*, 11, 572. doi: <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.00572>.
- Delgado-Floody, P. et al. 2021. The effects of two different concurrent training configurations on markers of metabolic syndrome and fitness in women with severe/morbid obesity: A randomised controlled trial, *Frontiers in Physiology*, 12, 694798. doi: <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.694798>.
- Herningtyas, E.H. and Ng, N. 2019. Prevalence and distribution of metabolic syndrome in Indonesian adults, *BMC Public Health*, 19, 377. doi: <https://doi.org/10.1186/s12889-019-6711-1>.
- Kassi, E. et al. 2023. Metabolic syndrome: definitions and controversies, *BMC Medicine*, 21, 58. doi: <https://doi.org/10.1186/s12916-023-02758-2>.
- Martínez-Gómez, D. et al. 2023. Effectiveness of physical exercise on markers of metabolic syndrome: a systematic review, *Sports*, 11(3), 56. doi: <https://doi.org/10.3390/sports11030056>.

- Ostman, C. et al. 2019. The effect of exercise training on clinical outcomes in patients with the metabolic syndrome, *Nutrients*, 11(7), 1652. doi: <https://doi.org/10.3390/nu11071652>.
- Saklayen, M.G. 2018. The global epidemic of the metabolic syndrome, *Current Hypertension Reports*, 20, 12. doi: <https://doi.org/10.1007/s11906-018-0812-z>.
- Sigit, F.S.S. et al. 2022. Prevalence of metabolic syndrome in Indonesia: analysis of national health survey data, *Preventive Medicine Reports*, 26, 101727. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pmedr.2022.101727>.
- Zhou, Y. et al. 2022. Benefits of different combinations of aerobic and resistance exercise for improving plasma glucose and lipid metabolism and sleep quality among elderly patients with metabolic syndrome: A randomized controlled trial, *Endocrine Journal*, 69(7), pp. 819–830. doi: <https://doi.org/10.1507/endocrj.EJ21-0589>.