

# Tingkat Sirkulasi Kadar Interleukin 6 (Il-6) Perempuan Obesitas pada Latihan Kontinyu Intensitas Moderate

Ahmad Burhanudin, Sugiharto\*, Desiana Merawati, Olivia Indiana  
Universitas Negeri Malang, Jl. Semarang No. 5 Malang, Jawa Timur, Indonesia  
\*Penulis korespondensi, Surel: sugiharto@um.ac.id

Paper received: 4-7-2022; revised: 20-7-2022; accepted: 26-7-2022

## Abstract

Exercise is believed to be responsible for alterations in Interleukins-6 (IL-6) which is not only involved in immune response and influences glucose, protein, and lipid metabolism but is also associated with inflammation in obesity. This study aimed to reveal the exercise response to IL-6 secretion, with 14 obese female participants divided into two groups: the control group and the continuous exercise group. The continued exercise was done for 40 minutes with moderate intensity. Blood sampling were carried out before and after exercise, taken from the cubital vein. Measurement of IL-6 was used enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) method. Data analysis was performed using t-test. Based on the study's results, there was a significant difference between groups in IL-6 secretion ( $P>0.05$ ). Therefore, exercise affects the secretion of IL-6 hence exercise can be a strategic approach to prevent inflammation in the obese group.

**Keywords:** continuous exercise; obesity; IL-6 levels, inflammation

## Abstrak

Latihan diyakini bertanggung jawab terhadap perubahan Interleukin 6 (IL-6), yang tidak hanya terlibat pada respon imun dan pengaruh pada glukosa, protein dan metabolisme lemak, tetapi juga berhubungan inflamasi pada obesitas. Penelitian ini bertujuan untuk mengungkap respon latihan terhadap sekresi IL-6, dengan partisipan 14 perempuan obesitas yang dibagi menjadi 2 kelompok: kelompok kontrol dan kelompok latihan kontinyu. Latihan kontinyu dilakukan selama 40 menit dengan intensitas sedang. Pengambilan sampel darah dilakukan sebelum dan setelah latihan, pengambilan sampel darah dari vena cubiti. Pengukuran IL-6 menggunakan metode enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Analisis data menggunakan uji t test. Berdasarkan hasil penelitian terdapat perbedaan antara kelompok yang signifikan sekresi IL-6 ( $P>0.05$ ). Maka latihan berpengaruh terhadap sekresi IL-6 sehingga latihan dapat menjadi pendekatan yang strategis untuk mencegah inflamasi pada kelompok obesitas.

**Kata kunci:** latihan kontinyu; obesitas; kadar IL-6, inflamasi

## 1. Pendahuluan

Obesitas merupakan penyakit multifactorial ypada decade ini mengalami peningkatan yang signifikan (Dun et al., 2021), yang berdampak terhadap peningkatan mortalitas dan modibilitas (Ratchford et al., 2022). Obesitas juga berkaitan dengan tingginya makronutrien jaringan adiposa yang akan merangsang pelepasan adipokin inflamasi seperti interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor (TNF- $\alpha$ ), (Yang, 2019) monosit chemoattractant protein-1 (MCP-1), dan resistin yang mengarah ke keadaan peradangan kronis pada individu obesitas, Jaringan adiposa bertanggung jawab untuk sekresi adipokin seperti adiponektin, leptin, dan resistin, serta faktor imun seperti TNF- $\alpha$ , IL-6, dan plasminogen activator inhibitor-1 (Garber, 2019). Zat ini memainkan peran penting dalam patogenesis sindrom metabolic pada obesitas (Docherty et al., 2022). Namun, IL-6 juga dapat bertindak sebagai sensor energi, karena itu pelepasan IL-6 pada latihan dapat merangsang mobilisasi triasilgliserol intramuskular, oksidasi asam lemak, translokasi GLUT4 dari sitosol ke membran dan meningkatkan

sensitivitas insulin otot rangka (Muscella et al., 2020). Oleh karena itu latihan yang memadai akan menjadi pendekatan yang menarik untuk menurunkan angka obesitas. Namun sampai saat ini pola latihan yang tepat untuk dapat meningkatkan fungsi IL-6 masih belum menjadi perhatian.

Obesitas merupakan gambaran penting yang menarik berkaitan dengan peningkatan sindroma metabolik dan peningkatan obesitas tidak hanya dikaitkan dengan beberapa penyakit, tetapi juga dikaitkan dengan proses inflamasi kronis (Dun et al., 2021) dan peningkatan IL-6. Obesitas sangat berkorelasi positif dengan peradangan kronis, (Kistner et al., 2022), mengalami infiltrasi makrofag jaringan adiposa yang mengarah pada produksi sitokin seperti IL-6. (Ellingsgaard et al., 2019). Penelitian sebelumnya melaporkan adanya peningkatan IL-6 pada obesitas (Trinh et al., 2021). Penelitian lain juga melaporkan adanya korelasi yang positif antara indeks masa tubuh dengan sirkulasi IL-6 (Philippou et al., 2019) dan juga ditemukan korelasi yang positif kadar IL-6 dengan tingkat resistensi insulin pada seseorang yang menderita kegemukan (Docherty et al., 2022). Karena itu peningkatan IL-6 pada individu obesitas dapat mengakibatkan peningkatan resiko komplikasi kardiovaskuler, resistensi insulin, dan diabetes tipe 2 (Dun et al., 2021) Namun IL-6 yang diinduksi latihan dapat meningkatkan oksidasi lemak, yang akan berdampak terhadap metabolisme jaringan adiposa, peningkatan kapasitas oksidatif dan pengambilan glukosa, sehingga menurunkan masa lemak dan mencegah terjadinya resistensi insulin (Philippou et al., 2019). Latihan akan meningkatkan kontraksi otot rangka, yang akan meningkatkan metabolisme (Muscella et al., 2020). Mengingat Otot rangka adalah jaringan metabolik terbesar dalam tubuh manusia dan tempat penting untuk pembuangan glukosa baik saat istirahat maupun selama latihan. Selama latihan, otot rangka menggunakan simpanan glikogen otot dan glukosa plasma yang bersirkulasi sebagai sumber bahan bakar (Tanaka et al., 2020). Menurunnya glikogen otot merangsang peningkatan sekresi miokinin yang akan bekerja dengan cara parakrin dan bekerja pada massa otot rangka dan metabolisme termasuk IL-6 dan IL-15, apelin, myokinin dan BDNF atau secara metabolisme endokrin dan fungsi hati (myokinin, IL-6), pankreas (IL-6), mikrovaskulatur (VEGF-B, NO) dan jaringan adiposa (IL-6, FGF21, irisin, GDF15) atau jaringan lain (SPARC dan decorin) (Philippou et al., 2019). Hal ini memberikan kontribusi untuk mengaktifkan penggunaan asam lemak intramuscular pada otot rangka, meningkatkan oksidasi lemak, pengambilan glukosa dan meningkatkan sensitivitas insulin, menstimulasi mobilisasi NEFA jaringan adiposa, dan mengaktifkan produksi glukosa endogen hati (Yang, 2019) Sehingga akan menurunkan masa lemak tubuh pada obesitas. Karena itu aktivitas fisik yang dikemas dalam latihan yang baik, benar dengan intensitas yang tepat sangat penting untuk mencegah peningkatan IL-6 dan mencegah obesitas.

Latihan mungkin memiliki sifat anti-inflamasi yang kuat pada individu yang kelebihan berat badan dan obesitas (Docherty et al., 2022). Namun perbaikan dalam metabolisme jaringan adiposa dan aliran darah sebagai respons terhadap latihan kurang terlihat pada seseorang kelebihan berat badan dan obesitas dibandingkan pada mereka yang kurus dan sehat (Kistner et al., 2022). Karena itu pada penelitian ini akan menggunakan latihan kontinyu dengan intensitas sedang untuk menstimulasi fungsi IL-6 pada kelompok obesitas sebagai pendekatan dan metode untuk menurunkan obesitas serta dampak penyerta obesitas.

## **2. Metode**

Penelitian ini menggunakan metode penelitian true experiment dengan rancangan penelitian The Randomized Pretest-Posttest Control Group Design, yang melibatkan 14 remaja

obesitas, usia 18-23 tahun, indeks masa tubuh > 30 kg/m<sup>2</sup>, denyut nadi istirahat dan tekanan darah normal serta bersedia secara sukarela sebagai partisipan penelitian. Partisipan dibagi menjadi dua kelompok: kelompok control dan kelompok latihan kontinyu. Latihan kontinyu dilakukan dengan lari di atas treadmill selama 40 menit. dengan intensitas sedang.

Pengambilan sampel darah dilakukan sebelum dan 10 menit setelah latihan, pengambilan sampel darah dari vena cubiti dan serum disimpan pada suhu -80 derajat. Pengukuran IL-6 dengan menggunakan menggunakan ELISA kit (Abcam, ab46027) dengan tingkat detection range 0.16-10 ng/mL dan tingkat sensitivity dalam kit 0.10 ng/mL. Pengukuran IL-6 dilakukan di laboratorium fisiologi molekuler FK Universitas Brawijaya Malang.

Analisa data dilakukan dengan uji deskriptif, uji normalitas dan uji homogenitas, selanjutnya uji Independent Sample t Test. Uji Independent Sample t Test digunakan untuk mengetahui apakah terdapat perbedaan rata-rata dua sampel dari masing-masing kelompok antara kelompok kontrol (K1) dan kelompok intervensi (K2) tersebut yang saling tidak berpasangan, dengan taraf signifikan 0.05.

### 3. Hasil dan Pembahasan

Secara umum kondisi fisik dan komposisi tubuh kelompok kontrol dan kelompok latihan kontinyu ditunjukkan pada tabel 1.

**Tabel 1. Kondisi Fisik Partisipan Penelitian**

Kelompok	Variabel	Mean	Std. Deviation	Normality p-value	Independent Samples T Test p-value
K <sub>1</sub>	Usia (tahun)	20,85	1,06904	0,294	0,811
K <sub>2</sub>		20,71	1,11270	0,482	
K <sub>1</sub>	BB (kg)	77,05	5,34006	0,273	0,149
K <sub>2</sub>		72,28	6,19796	0,140	
K <sub>1</sub>	TB (m)	1,60	0,05159	0,376	0,108
K <sub>2</sub>		1,55	0,04981	0,916	
K <sub>1</sub>	IMT (kg/m <sup>2</sup> )	29,57	1,33006	0,530	0,457
K <sub>2</sub>		30,38	2,46403	0,303	
K <sub>1</sub>	Hb (g/dL)	14,87	0,79313	0,751	0,546
K <sub>2</sub>		15,22	1,29578	0,824	
K <sub>1</sub>	SBP (mmHg)	114,28	9,75900	0,609	0,361
K <sub>2</sub>		118,57	6,90066	0,099	
K <sub>1</sub>	DPB (mmHg)	74,28	9,75900	0,609	0,449
K <sub>2</sub>		78,57	10,69045	0,294	

Kondisi fisik dan komposisi tubuh partisipan penelitian antara kelompok kontrol dengan kelompok latihan, berdasarkan hasil analisis tidak terdapat perbedaan terdapat perbedaan yang signifikan ( $P > 0.05$ ). (tabel 1). Hasil analisis uji homogenitas dan normalitas variable IL-6 pada kedua kelompok, dinyatakan memenuhi syarat untuk dilakukan uji T test, hasilnya ditunjukkan pada tabel 2.

**Tabel 1. Hasil Analisis Deskriptif, Normalitas dan Independent Samples T Test Kadar IL-6 pada Masing-Masing Kelompok**

Kel	Waktu	Mean	Std. Deviation	Normality p-value	Independent Samples T Test p-value
K1	Pre-test	10,24	3,19	0,583	0,925
	10 menit Post-test	10,06	3,67	0,217	
K2	Pre-test	10,19	3,59	0,460	0,014*
	10 menit Post-test	5,62	2,2	0,467	

Hasil analisis deskriptif tingkat sirkulasi IL-6 lebih tinggi setelah latihan dibanding sebelum latihan, pada kelompok kontrol tidak menunjukkan peningkatan yang signifikan antara pengambilan pertama dan kedua (pretes dan postes). (tabel 2). Tetapi berdasarkan hasil uji beda : tidak terdapat perbedaan yang signifikan tingkat sirkulasi IL-6 antara pretes dan postes pada kelompok kontrol (K1) ( $P < 0.05$ ), sebaliknya terdapat perbedaan yang signifikan tingkat sirkulasi IL-6 antara pretes dan postes pada kelompok yang diberikan latihan ( $P > 0.05$ ) (tabel 2).

Berdasarkan hasil penelitian tersebut (tabel 2), tingkat sirkulasi antara kelompok control dengan kelompok latihan menunjukkan perbedaan yang signifikan, hal ini membuktikan bahwa latihan memberikan efek fisiologis terhadap tingkat sirkulasi kadar IL-6. Latihan memberikan efek terhadap penurunan tingkat sirkulasi kadar IL-6. Penurunan ini akan memberikan dampak terhadap penurunan inflamasi pada obesitas (Docherty et al., 2022). Penelitian sebelumnya melaporkan tingkat sirkulasi kadar IL-6 pada kelompok obesitas lebih tinggi dibanding dengan kelompok dengan berat badan normal (Brellenthin et al., 2021). Tingkat sirkulasi IL-6 tinggi juga ditemukan pada pasien diabetes tipe 2 dengan indeks masa BMI  $> 30$  kg/m<sup>2</sup> dibandingkan penderita diabetes dengan berat badan normal lainnya (Kistner et al., 2022). Hal ini memberikan indikasi kelompok obesitas, dengan indeks masa tubuh yang tinggi memiliki resiko terhadap terjadi inflamasi dan resiko terjadinya beberapa penyakit komplikasi obesitas (Ellingsgaard et al., 2019). Tingkat sirkulasi kadar IL-6 pada obesitas juga mengindikasikan adanya keterkaitan antara jalur metabolisme dan inflamasi (Reljic et al., 2021).. Makrofag dan adiposit terlibat langsung terhadap pembentukan adipositokin, termasuk IL-1, IL6, IL8, IL-12, interferon (IFN), TNF- $\alpha$ , transforming growth factor beta (TGF- $\beta$ ), leukemia inhibitory factor (LIF), macrophage inflammatory protein (MCP-1), leptin, dan resistin (Trinh et al., 2021). Penelitian sebelumnya juga menemukan inflamasi, yang diduga diinduksi oleh metabolisme kronis juga ditemukan pada kelompok obesitas, dengan ditandai oleh menurunnya laju metabolisme.

Sirkulasi kadar IL-6 merupakan sitokin multifungsi yang disekresikan oleh banyak jenis sel, terutama sel T, makrofag, sel endotel, sel otot polos, adiposit, dan hepatosit (Dudek et al., 2022). Kadar IL-6 mengatur produksi molekul adhesi sel, mediator kemotaktik, dan fase protein dan memediasi pelepasan sitokin lainnya yang memperkuat respon inflamasi (Yang, 2019). Ekspresi IL-6 meningkat pada jaringan adiposa obesitas, dibandingkan dengan jaringan adiposa dari individu kurus (Lewitt, 2017). Ekspresi reseptor IL-6 meningkat di hipotalamus, menunjukkan kemungkinan peran IL6 dalam mengontrol nafsu makan dan asupan energi (Bobbo et al., 2021). Sirkulasi kadar IL-6 meningkat dengan meningkatnya adipositas dan peningkatan tersebut berkaitan dengan peningkatan komplikasi terkait obesitas seperti

kardiovaskular penyakit dan resistensi insulin(Czogala et al., 2021) . Kadar IL-6 mampu menekan aktivitas lipoprotein lipase, yang menyebabkan peningkatan tingkat sirkulasi lemak (Ratchford et al., 2022). Hasil penelitian ini juga menegaskan tingkat sirkulasi kadar IL-6 pada kelompok control cenderung lebih tinggi dibanding dengan kelompok yang diberikan latihan. Tingkat sirkulasi kadar IL-6 memberikan resiko yang signifikan terhadap terjadinya masalah Kesehatan, pada obesitas diduga akan menambah resiko terjadi komplikasi. Namun berdasarkan hasil penelitian tingkat sirkulasi kadar IL-6 mengalami penurunan setelah melakukan latihan intensitas sedang. Penurunan tingkat sirkulasi IL-6 akan memberikan efek yang menguntungkan untuk mengatur metabolisme dan menurunkan peradangan.

Penurunan sirkulasi kadar IL-6 setelah latihan juga memberikan bukti bahwa Latihan memadai, meningkatkan kapasitas otot dan aerobic(Sugiharto et al., 2022), sehingga merupakan strategi pencegahan penyakit kronis termasuk obesitas.(Philippou et al., 2019) Selain latihan dapat mencegah terjadinya inflamasi dan timbulnya. Sitokin inflamasi, C-reactive protein (CRP), IL-6, dan tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF $\alpha$ ), bersama dengan faktor transkripsi, nuclear factor-kappa B (NF $\kappa$ B)(Calcaterra et al., 2022). Latihan telah terbukti menurunkan konsentrasi sitokin inflamasi seperti IL-6. Penurunan tingkat sirkulasi kadar IL-6 dapat menurunkan resistensi insulin, sehingga mengontrol glukosa darah, yang digunakan untuk memenuhi kebutuhan energi otot selama berkontraksi(El-Mikkawy et al., 2020). Selain itu jaringan otot merupakan mediator anti inflamasi. Selama latihan fisik myokinin IL-6 sebagai pengikat untuk NF- $\kappa$ B, yang dapat berkontribusi pada aktivasi transkripsi gen IL-6(Aghamohammad et al., 2022). Sedang NF- $\kappa$ B diidentifikasi sebagai mediator utama peradangan yang akan mengatur sitokin dan ekspresi gen immunoglobulin(Bobbo et al., 2021) dan aktivitas NF- $\kappa$ B yang diinduksi oleh latihan fisik, yang mengarah ke sekresi kadar IL-6 dari otot rangka yang berkontraksi, terbukti menurunkan peningkatan konsentrasi TNF $\alpha$  dan juga CRP(Trinh et al., 2021). Karena itulah latihan sangat menguntungkan tidak hanya mencegah inflamasi tetapi juga menurunkan inflamasi. Efek ini sangat menguntungkan untuk perbaikan metabolisme khususnya pada kelompok obesitas (Yang, 2019).

Hasil penelitian membuktikan adanya penurunan tingkat sirkulasi kadar IL-6 pada partisipan penelitian, yang memberikan dampak terhadap peningkatan metabolisme dan latihan menjadi pendekatan yang menyehatkan untuk mencegah masalah komplikasi pada obesitas yang diinduksi oleh tingginya IL-6(Calcaterra et al., 2022). Karena itu diharapkan latihan menjadi daya Tarik untuk migrasi pada budaya hidup aktif yang menyehatkan dan menyenangkan(Thomas et al., 2013). Namun penelitian ini juga memiliki keterbatasan variable yang diukur hanya sirkulasi kadar IL-6, tidak mengukur variable pro inflamasi dan antiinflamasi, sehingga belum dapat memberikan informasi utuh terhadap perubahan indicator inflamasi baik yang proinflamasi maupun yang antiinflamasi. Selain itu juga partisipan yang digunakan masih pada kelompok remaja putri, belum menggunakan pembandingan kelompok remaja putra, lansia dan anak-anak, sehingga hasil ini belum dapat digeneralisasi kepada kelompok lain. Walaupun demikian hasil ini telah memberikan informasi yang berharga untuk menggunakan latihan sebagai pendekatan yang menyehatkan dalam mencegah resiko obesitas. Latihan dianggap sebagai intervensi non-farmakologis yang dapat menunda komorbiditas terkait obesitas, meningkatkan kebugaran kardiovaskular dan memodulasi proses inflamasi(Calcaterra et al., 2022). Karena itu latihan fisik secara teratur harus dianggap sebagai bagian gaya hidup sehat, sebagai anti inflamasi, yang menjadi target pengembangan pengobatan inflamasi dan pencegahan dini (Wueest and Konrad, 2020).

#### 4. Simpulan

Latihan berpengaruh terhadap pencegahan inflamasi pada kelompok obesitas dan perbaikan metabolisme lemak pada obesitas, hal ini dapat menurunkan tingkat sirkulasi kadar IL-6 pada kelompok partisipan perempuan obesitas setelah melakukan latihan. Karena itu disarankan latihan dapat digunakan sebagai pendekatan yang menarik untuk mencegah terjadinya inflamasi pada kelompok obesitas dan diharapkan latihan fisik menjadi budaya masyarakat.

#### Ucapan Terima Kasih (Opsional)

Penulis mengucapkan terima kasih kepada semua pihak yang telah membantu menyelesaikan artikel ini, terutama pada kedua orang tua saya.

#### Daftar Rujukan

- Aghamohammad, S., Sepehr, A., Miri, S.T., Najafi, S., Rohani, M., Pourshafiea, M.R., (2022). The effects of the probiotic cocktail on modulation of the NF- $\kappa$ B and JAK/STAT signaling pathways involved in the inflammatory response in bowel disease model. *BMC Immunol* 23, 8. <https://doi.org/10.1186/s12865-022-00484-6>
- Bobbo, V.C., Engel, D.F., Jara, C.P., Mendes, N.F., Haddad-Tovoli, R., Prado, T.P., Sidarta-Oliveira, D., Morari, J., Velloso, L.A., Araujo, E.P., (2021). Interleukin-6 actions in the hypothalamus protects against obesity and is involved in the regulation of neurogenesis. *J Neuroinflammation* 18, 192. <https://doi.org/10.1186/s12974-021-02242-8>
- Brellenthin, A.G., Lee, D., Bennie, J.A., Sui, X., Blair, S.N., (2021). Resistance exercise, alone and in combination with aerobic exercise, and obesity in Dallas, Texas, US: A prospective cohort study. *PLoS Med* 18, e1003687. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003687>
- Calcaterra, V., Vandoni, M., Rossi, V., Berardo, C., Grazi, R., Cordaro, E., Tranfaglia, V., Carnevale Pellino, V., Cereda, C., Zuccotti, G., (2022). Use of Physical Activity and Exercise to Reduce Inflammation in Children and Adolescents with Obesity. *IJERPH* 19, 6908. <https://doi.org/10.3390/ijerph19116908>
- Czogała, W., Strojny, W., Tomasik, P., Multanowski, M.B., Wójcik, M., Mikłusiak, Klaudia, Krzysztofik, E., Wróbel, A., Mikłusiak, Karol, Skoczeń, S., (2021). The Insight into Insulin-Like Growth Factors and Insulin-Like Growth-Factor-Binding Proteins and Metabolic Profile in Pediatric Obesity. *Nutrients* 13, 2432. <https://doi.org/10.3390/nu13072432>
- Docherty, S., Harley, R., McAuley, J.J., Crowe, L.A.N., Pedret, C., Kirwan, P.D., Siebert, S., Millar, N.L., (2022). The effect of exercise on cytokines: implications for musculoskeletal health: a narrative review. *BMC Sports Sci Med Rehabil* 14, 5. <https://doi.org/10.1186/s13102-022-00397-2>
- Dudek, M., Lohr, K., Donakonda, S., Baumann, T., Lüdemann, M., Hegenbarth, S., Dübbel, L., Eberhagen, C., Michailidou, S., Yassin, A., Prinz, M., Popper, B., Rose-John, S., Zischka, H., Knolle, P.A., (2022). IL-6-induced FOXO1 activity determines the dynamics of metabolism in CD8 T cells cross-primed by liver sinusoidal endothelial cells. *Cell Reports* 38, 110389. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2022.110389>
- Dun, Q., Xu, W., Fu, M., Wu, N., Moore, J.B., Yu, T., Li, X., Du, Y., Zhang, B., Wang, Q., Duan, Y., Meng, Z., Tian, S., Zou, Y., (2021). Physical Activity, Obesity, and Hypertension among Adults in a Rapidly Urbanised City. *International Journal of Hypertension* 2021, 1–9. <https://doi.org/10.1155/2021/9982562>
- Ellingsgaard, H., Hojman, P., Pedersen, B.K., (2019). Exercise and health — emerging roles of IL-6. *Current Opinion in Physiology* 10, 49–54. <https://doi.org/10.1016/j.cophys.2019.03.009>
- El-Mikkawy, D.M.E., EL-Sadek, M.A., EL-Badawy, M.A., Samaha, D., (2020). Circulating level of interleukin-6 in relation to body mass indices and lipid profile in Egyptian adults with overweight and obesity. *Egypt Rheumatol Rehabil* 47, 7. <https://doi.org/10.1186/s43166-020-00003-8>
- Garber, C.E., (2019). The Health Benefits of Exercise in Overweight and Obese Patients: *Current Sports Medicine Reports* 18, 287–291. <https://doi.org/10.1249/JSR.0000000000000619>
- Kistner, T.M., Pedersen, B.K., Lieberman, D.E., (2022). Interleukin 6 as an energy allocator in muscle tissue. *Nat Metab* 4, 170–179. <https://doi.org/10.1038/s42255-022-00538-4>
- Lewitt, M.S., (2017). The Role of the Growth Hormone/Insulin-Like Growth Factor System in Visceral Adiposity. *Biochem Insights* 10, 117862641770399. <https://doi.org/10.1177/1178626417703995>

- Muscella, A., Stefàno, E., Marsigliante, S., (2020). The effects of exercise training on lipid metabolism and coronary heart disease. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology* 319, H76–H88. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00708.2019>
- Philippou, A., Chryssanthopoulos, C., Maridaki, M., Koutsilieris, M., (2019). The role of exercise in obesity. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews* 13, 2861–2862. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2019.07.061>
- Ratchford, S.M., Lee, J.F., Bunsawat, K., Alpenglow, J.K., Zhao, J., Ma, C.L., Ryan, J.J., Khor, L.L., Wray, D.W., (2022). The impact of obesity on the regulation of muscle blood flow during exercise in patients with heart failure with a preserved ejection fraction. *Journal of Applied Physiology* 132, 1240–1249. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00833.2021>
- Reljic, D., Frenk, F., Herrmann, H.J., Neurath, M.F., Zopf, Y., (2021). Effects of very low volume high intensity versus moderate intensity interval training in obese metabolic syndrome patients: a randomized controlled study. *Sci Rep* 11, 2836. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-82372-4>
- Sugiharto, S., Merawati, D., Susanto, H., Pranoto, A., Taufiq, A., (2022). The exercise-instrumental music program with irisin levels in younger non-professional athletes. *Comparative Exercise Physiology* 18, 65–73. <https://doi.org/10.3920/CEP210015>
- Tanaka, R., Fuse, S., Kuroiwa, M., Amagasa, S., Endo, T., Ando, A., Kime, R., Kurosawa, Y., Hamaoka, T., (2020). Vigorous-Intensity Physical Activities Are Associated with High Brown Adipose Tissue Density in Humans. *International Journal of Environmental Research and Public Health* 17, 2796. <https://doi.org/10.3390/ijerph17082796>
- Thomas, G.A., Kraemer, W.J., Comstock, B.A., Dunn-Lewis, C., Maresh, C.M., Volek, J.S., (2013). Obesity, Growth Hormone and Exercise. *Sports Med* 43, 839–849. <https://doi.org/10.1007/s40279-013-0064-7>
- Trinh, B., Peletier, M., Simonsen, C., Plomgaard, P., Karstoft, K., Klarlund Pedersen, B., van Hall, G., Ellingsgaard, H., (2021). Blocking endogenous IL-6 impairs mobilization of free fatty acids during rest and exercise in lean and obese men. *Cell Reports Medicine* 2, 100396. <https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2021.100396>
- Wueest, S., Konrad, D., (2020). The controversial role of IL-6 in adipose tissue on obesity-induced dysregulation of glucose metabolism. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism* 319, E607–E613. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00306.2020>
- Yang, M., (2019). IL-6: A hack to body fat and exercise? *Sci. Transl. Med.* 11, eaaw5316. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aaw5316>