

## PERAN INTERLEUKIN-6 PADA OLAHRAGA : KAJIAN PUSTAKA

Sharlini Desfika Nasution<sup>1\*</sup>, Rahmi<sup>2</sup>, Yulia Fauziyah<sup>3</sup>

<sup>1-3</sup>Departemen Fisiologi Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara

[\*Email Korespondensi: lini.desfika@gmail.com]

**Abstract: Exercise and Interleukin-6.** *A Skeletal muscles not only play a role in movement, but are also known as secretory organs that can produce many cytokines. This is the basic concept of how skeletal muscle can communicate with other organs such as adipose tissue, liver and pancreas, bones and brain. IL-6 is a cytokine that plays an important role in the regulation of body metabolism. IL-6 which is produced during exercise has an anti-inflammatory effect. Therefore IL-6 is one of the mechanisms by which exercise can prevent various diseases.*

**Keywords :** *Anti-Inflammation, Exercise, Interleukin-6*

**Abstrak: Olahraga dan Interleukin-6.** Otot rangka tidak hanya berperan dalam pergerakan, tetapi juga dikenal sebagai organ sekretori yang dapat menghasilkan banyak sitokin. Hal ini menjadi konsep dasar bagaimana otot rangka dapat berkomunikasi dengan organ lain seperti jaringan lemak, hati, dan pancreas, tulang, dan otak. IL-6 merupakan salah satu sitokin yang berperan penting dalam regulasi metabolisme tubuh. IL-6 yang dihasilkan pada saat olahraga memiliki efek antiinflamasi. Oleh karena itu IL-6 menjadi salah satu mekanisme bagaimana olahraga dapat mencegah berbagai penyakit.

**Kata Kunci :** Antiinflamasi, Olahraga, IL-6

### PENDAHULUAN

Olahraga memiliki banyak manfaat kesehatan pada manusia, sebab saat olahraga tidak hanya mempengaruhi otot rangka, tetapi juga aktivitas sistemik dari pernapasan dan sistem sirkulasi (Nara & Watanabe, 2021) (Chowdhury et al., 2020). Manfaat tersebut meliputi proteksi terhadap serangan jantung, stroke, hipertensi, penyakit arteri perifer, obesitas, disfungsi ereksi, sarcopenia, osteoporosis, depresi, demensia, dan keganasan seperti kanker payudara dan kolon. Olahraga teratur juga meningkatkan kualitas hidup dan memperlambat penuaan (Simon, 2015). Hal ini menjadi perhatian yang menarik untuk memahami bagaimana proses fisiologi ini diatur (Chowdhury et al., 2020).

Sitokin merupakan bagian dari kelompok molekul pembawa sinyal intraseluler yang meregulasi system imun baik keadaan sehat maupun

penyakit. Terdapat banyak jenis sitokin yang memiliki fungsi yang unik, seperti interleukin (IL), tumor necrosis factor (TNF), interferon (IFN), kemokin, dan factor pertumbuhan (Małkowska & Sawczuk, 2023).

Keseimbangan antara sitokin proinflamasi dan antiinflamasi sangat penting dalam menjaga homeostasis jaringan. Oleh karena itu, sitokin harus diregulasi secara ketat untuk membatasi kerusakan jaringan tubuh. Olahraga ternyata memberi dampak pada produksi sitokin. Olahraga terdiri dari kontraksi otot rangka yang mengakibatkan sekresi berbagai substansi aktif fisiologi dari otot rangka. Perlu diketahui bahwa sitokin diproduksi oleh tubuh, pada saat olahraga sumber sitokin utama adalah berasal dari otot rangka itu sendiri. Otot rangka menjadi dikenal juga sebagai organ sekretori yang dapat menghasilkan sitokin, yang kemudian disebut sebagai miokin. Terdapat lebih dari 300 miokin yang

dihasilkan oleh miosit, seperti interleukin-6 (IL-6), interleukin-7, interleukin-15, interleukin-4, hepatocyte growth factor, insulin-like growth factor 1 (IGF1), fibroblast growth factor, transforming growth factor B dan myostatin. Miokin tersebut dapat bekerja secara autokrin dan parakrin secara local di otot rangka, dapat pula bekerja sebagai endokrin untuk berkomunikasi dengan jaringan lainnya. Terdapat ratusan miokin, tetapi yang berperan sangat penting adalah IL-6 (Nara & Watanabe, 2021) (Docherty et al., 2022) (Chowdhury et al., 2020) (Nara & Watanabe, 2021) (Muñoz-Cánoves et al., 2013).

IL-6 merupakan salah satu sitokin yang penting dalam proinflamasi. Namun, IL-6 yang dihasilkan oleh otot rangka saat olahraga memiliki peran yang berlawanan (Nara & Watanabe, 2021). Awalnya peningkatan kadar IL-6 saat olahraga dianggap merupakan sekresi dari monosit, sebagai respon imun seluler terhadap kerusakan otot saat olahraga. Namun, kadar IL-6 dari monosit tidak meningkat. Olahraga mengaktifkan transkripsi gen IL-6 pada sel yang berkontraksi dan proteinnya diekspresikan secara transien pada serat otot yang berkontraksi, dan dikeluarkan ke sirkulasi pada saat olahraga. Konsentrasi IL-6 di kaki lebih tinggi 17 kali dibandingkan di sirkulasi arteri. Hal ini menunjukkan bahwa IL-6 merupakan miokin yang dihasilkan saat olahraga (Docherty et al., 2022).

Otot rangka memproduksi dan mengeluarkan IL-6 setelah olahraga yang lama (Muñoz-Cánoves et al., 2013). Peningkatan basal IL-6 berhubungan dengan keparahan beberapa penyakit, seperti, rheumatoid arthritis, penyakit Chron, dan aterosklerosis. Namun, ternyata IL-6 juga mempunyai fungsi regenerasi dan antiinflamasi, terutama yang disekresikan oleh otot rangka saat olahraga (Kistner et al., 2022).

## **OLAHRAGA**

Aktivitas fisik dan olahraga adalah dua hal yang berbeda. Aktivitas fisik merupakan pergerakan tubuh yang dihasilkan oleh kontraksi otot rangka yang membutuhkan energi ekspenditur di atas level basal, termasuk diantaranya adalah membersihkan rumah, kebun, dan transportasi (berjalan/bersepeda ke kantor). Sedangkan olahraga adalah kegiatan yang dilakukan secara terencana, berulang, dan terstruktur dengan tujuan utama meningkatkan Kesehatan dan kebugaran (Fletcher et al., 2018).

Terdapat beberapa jenis olahraga yang umum, yaitu olahraga aerobik atau *endurance*, olahraga untuk kekuatan, dan olahraga fleksibilitas. Olahraga aerobik seperti lari, jogging, bersepeda, dan berenang bermanfaat untuk meningkatkan Kesehatan kardiovaskular dan membakar kalori. Olahraga kekuatan seperti angkat beban, bermanfaat untuk meningkatkan kekuatan otot dan mempertahankan densitas tulang. Olahraga fleksibilitas seperti yoga dapat meningkatkan mobilitas dan menurunkan risiko trauma (Małkowska & Sawczuk, 2023) (Fu & Levine, 2013)

Selama olahraga, kegiatan yang dilakukan bergantung pada kontraksi otot. Kontraksi otot terbagi menjadi dua tipe, yaitu konsentrik dan eksentrik. Selama kontraksi eksentrik, serat otot semakin Panjang Ketika diberi beban, sedangkan pada kontraksi konsentrik, serat otot memendek saat diberi beban. Kebanyakan pergerakan merupakan campuran dari kontraksi konsentrik dan eksentrik, tetapi proporsi keduanya dapat bervariasi. Misalnya adalah Ketika menaiki bukit, membutuhkan lebih banyak kontraksi konsentrik di otot tungkai, sedangkan saat menuruni bukit, lebih banyak terjadi kontraksi eksentrik di tungkai untuk menghasilkan pergerakan (Ansari et al., 2023).

Selama berolahraga, pengambilan dan transport oksigen diperlukan untuk memenuhi kebutuhan metabolic tubuh. Respons kardiovaskular selama

berolahraga dipengaruhi oleh control pusat otak yang lebih tinggi, seperti korteks motoric, hipotalamus dan regio lokomotor mesensephalon yang mengaktifkan sirkuit parallel untuk mengontrol fungsi lokomotor, kardiovaskular, dan ventilasi. Saat olahraga terus berjalan, sinyal metabolic dan mekanikal yang berasal dari otot rangka yang berkontraksi akan memberikan umpan balik ke pusat kardiovaskular di otak untuk mencocokkan pengantaran oksigen sistemik dengan kebutuhan metabolic (Fu & Levine, 2013).

Pergerakan saat olahraga dihasilkan oleh kekuatan dari serat otot rangka. Kekuatan ini dapat dihasilkan dari serat otot yang statik, menjadi pendek atau lebih Panjang. Aksi ini membutuhkan energi dalam bentuk *adenosine triphosphate* (ATP) (Rivera-Brown & Frontera, 2012).

Jalur pembentukan ATP ditentukan oleh intensitas dan durasi olahraga. Pada olahraga dengan intensitas yang sangat besar dan hanya beberapa detik (lempar, lompat, dan sprint) Sebagian besar ATP berasal dari pemecahan fosfokreatin dan glikogen. Apabila durasi olahraga mencapai satu menit, sumber utama bahan bakarnya adalah glikogen dan pembentukan ATP terutama berasal dari jalur fosforilasi oksidatif. Pada olahraga dengan durasi beberapa menit sampai jam, seperti marathons, sumber ATP berasal dari metabolisme karbohidrat dan lemak (Hargreaves & Spriet, 2020).

## **INTERLEUKIN-6**

Interleukin -6 (IL-6) merupakan sitokin soluble yang terdiri dari 212 asam amino (Tanaka et al., 2014). Secara molecular, terdapat tiga jalur sinyal intraseluler dari IL-6 (Gambar 1). Pensinyalan klasik (*cis-signalling*) diawali dengan ikatan sitokin tersebut ke reseptor IL-6 yang berada di membrane plasma (IL-6R) yang kemudian membentuk kompleks IL-6/IL-6R. Kompleks tersebut menginduksi homodimerisasi gp130

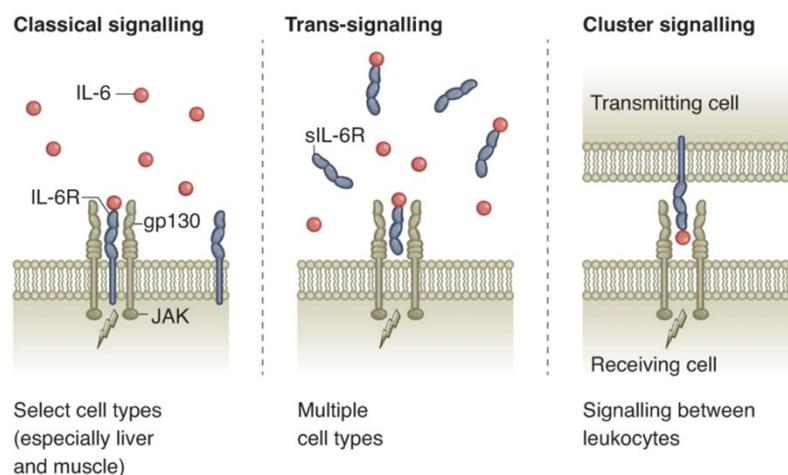
yang menstransmisikan sinyal intraseluler. IL-6R hanya diekspresikan pada sel-sel tertentu saja, seperti hepatosit, leukosit, adiposit, dan miosit, sehingga pensinyalan model seperti ini terbatas (Kistner et al., 2022) (Muñoz-Cánoves et al., 2013) (Nara & Watanabe, 2021). Metode sinyal yang kedua adalah *trans-signalling*. Jalur ini menggunakan reseptor IL-6 yang soluble (sIL-6R). Reseptor ini dapat terbentuk akibat pemecahan IL-6 oleh metalloprotease seperti ADAM-10 dan ADAM-17, atau melalui alternative splicing mRNA IL-6R. Apabila IL-6 berikatan dengan sIL-6R maka akan terbentuk kompleks sIL-6R/IL-6. Kompleks tersebut dapat berinteraksi dengan berbagai jaringan yang mengekspresikan gp130. Oleh karena itu, IL-6 memiliki efek potensial yang besar pada banyak jaringan (Muñoz-Cánoves et al., 2013) (Nara & Watanabe, 2021). (Kistner et al., 2022) (Lorenzo, 2020). Metode sinyal yang ketiga adalah *cluster signalling*. Jalur ini diaktifkan melalui presentasi kompleks IL-6/IL-6R yang berasal dari sel yang ditransmisikan (seperti sel dendritic). Jalur ini sinyal ini utamanya digunakan oleh system imun (Kistner et al., 2022). Beberapa sinyal transduksi intraseluler yang dapat diaktifkan oleh IL-6 adalah Janus kinase 1 (JAK1), JAK2, dan tyrosine kinase 2. IL-6 juga dapat mengaktifkan molekul sinyal downstream seperti signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3), STAT1, dan phosphatidylinositol (Muñoz-Cánoves et al., 2013) (Nara & Watanabe, 2021).

IL-6 merupakan sitokin pleiotropic yang berperan penting dalam inflamasi, respons imun, dan hematopoiesis (Docherty et al., 2022) (Tanaka et al., 2014). IL-6 disintesis pada lesi local tahap awal inflamasi akibat infeksi ataupun kerusakan jaringan seperti luka bakar atau trauma. IL-6 kemudian masuk ke dalam aliran darah dan berperan sebagai pembawa pesan tanda bahaya ke seluruh tubuh (Tanaka et al., 2014). IL-6 juga berperan sebagai

factor pertumbuhan pada beberapa jenis sel (Muñoz-Cánoves et al., 2013). Di hati, IL-6 menginduksi berbagai protein fase akut, seperti C-reactive protein (CRP), serum amyloid A (SAA), fibrinogen, hepcidin, dan haptoglobin. Peningkatan kadar hepcidin bertanggung jawab untuk terjadinya anemia pada inflamasi kronik. Selain itu, IL-6 mengurangi produksi fibronectin, albumin, dan transferrin. Di sumsum tulang belakang, IL-6 mempromosikan maturasi megakariosit,

sehingga meningkatkan pengeluaran trombosit (Tanaka et al., 2014).

Pada system imun, IL-6 memediasi efek proinflamasi pada system imun bawaan maupun adaptif. IL-6 menarik neutrophil ke lokasi yang rusak dan meningkatkan diferensiasi sel T CD4 naif dan diferensiasi sel T CD8 menjadi sel T sitotoksik (Docherty et al., 2022) (Tanaka et al., 2014). IL-6 juga menghambat diferensiasi sel CD4+ dan sel T menjadi sel T regulatorik, sehingga membatasi 'rem'



**Gambar 1. Tiga jalur sinyal IL-6 (Kistner et al., 2022)**

pada inflamasi (Docherty et al., 2022). IL-6 juga menginduksi produksi VEGF sehingga memicu angiogenesis dan meningkatkan permeabilitas vascular (Tanaka et al., 2014).

Salah satu peran penting lain dari IL-6 adalah IL-6 dapat menembus sawar darah otak dan menstimulasi pembentukan prostaglandin E2 di hipotalamus. Hal ini menyebabkan terjadinya demam (Muñoz-Cánoves et al., 2013). Selain itu, di hipotalamus, IL-6 mempromosikan sekresi corticotrophin releasing hormone dan dapat bekerja secara langsung di adrenal dan medulla korteks untuk mengeluarkan hormon kortisol dan katekolamin (Docherty et al., 2022).

IL-6 yang dihasilkan oleh makrofag dan monosit dimediasi oleh toll-like receptor dan jalur nuclear factor

kappa B. Pada otot rangka, IL-6 yang dihasilkan dimediasi oleh jalur MAPK. IL-6 yang dihasilkan oleh sel monosit memiliki efek proinflamasi, sedangkan IL-6 yang dihasilkan oleh otot rangka memiliki efek antiinflamasi dengan cara menghambat produksi TNF alpha (Docherty et al., 2022) (Nara & Watanabe, 2021). Dari segi molekuler, perbedaan efek pro dan antiinflamasi pada IL-6 terletak pada pensinyalan intraseluler. Fungsi proinflamasi dari IL-6 diakibatkan oleh trans-signaling yang dimediasi oleh reseptor IL-6 yang soluble. Sedangkan, efek antiinflamasi diinduksi oleh cis-signaling dimediasi oleh reseptor yang berikatan pada membrane (Docherty et al., 2022) (Nara & Watanabe, 2021). IL-6 yang dihasilkan oleh leukosit dipengaruhi oleh keberadaan TNF alpha dan sekresi IL-

1B. sedangkan IL-6 yang dihasilkan oleh miosit dikontrol pada level transkripsi yang terutama diatur oleh Pensinyalan Ca (Hennigar et al., 2017).

Konsentrasi IL-6 dalam darah sekitar 4pg/mL, tetapi nilai ini akan meningkat pada saat syok septik dan badai sitokin (Nara & Watanabe, 2021). Namun, pada saat olahraga kadar IL-6 juga dapat meningkat secara eksponensial (mencapai 100 kali lipat). Peningkatan laju transkripsi IL-6 dan kadar mRNA IL-6 meningkat secara cepat dalam 30 menit dari awal olahraga (Pedersen & Febbraio, 2012). Puncak peningkatan kadar IL-6 pada akhir olahraga dan menurun drastis setelah olahraga (Nara & Watanabe, 2021) (Docherty et al., 2022). Peningkatan IL-6 tersebut dipengaruhi oleh jumlah massa otot yang digunakan saat olahraga, intensitas dan durasi olahraga (Ellingsgaard et al., 2019), (Morettini et al., 2017) (Docherty et al., 2022). Produksi laktat saat olahraga juga dapat meningkatkan pengeluaran IL-6. hal ini menjadi dasar mengapa terjadi penambahan peningkatan kadar IL-6 pada olahraga intensitas tinggi dan deplesi glikogen. (Ellingsgaard et al., 2019). Setelah olahraga juga dapat terjadi peningkatan kedua IL-6 yang dihasilkan oleh sel imun yang menginfiltrasi otot, IL-6 tersebut bertujuan untuk memperbaiki jaringan otot yang rusak (Hennigar et al., 2017).

Otot rangka manusia sangat unik, sehingga dapat memproduksi IL-6 selama kontraksi yang produksinya independent terhadap TNF. Hal ini menunjukkan bahwa IL-6 yang berasal dari otot memiliki peran metabolisme lebih banyak dibandingkan peran inflamasinya (Pedersen & Febbraio, 2012).

Pengeluaran IL-6 saat olahraga memiliki efek seperti pisau bermata dua, yaitu efek yang bermanfaat dan efek yang merugikan. Efek yang bermanfaat merupakan hasil dari olahraga yang dilakukan dalam rentang yang spesifik dan diikuti dengan fase istirahat, sedangkan efek yang

merugikan timbul dari dosis atau sesi olahraga yang berlebihan dan tidak diikuti dengan fase istirahat dan nutrisi yang cukup. IL-6 yang berasal dari system imun dihasilkan apabila modalitas olahraga yang dilakukan menyebabkan kerusakan jaringan yang signifikan, seperti olahraga eksentrik. Olahraga yang berlebihan menyebabkan peningkatan sitokin proinflamasi di serum, dalam jaringan otot itu sendiri, dan di sendi kartilago. Tingginya kadar IL-6 saat olahraga dan setelah olahraga menunjukkan adanya kerusakan otot yang luas, sehingga meningkatkan infiltrasi sel imun (Hennigar et al., 2017) (Docherty et al., 2022).

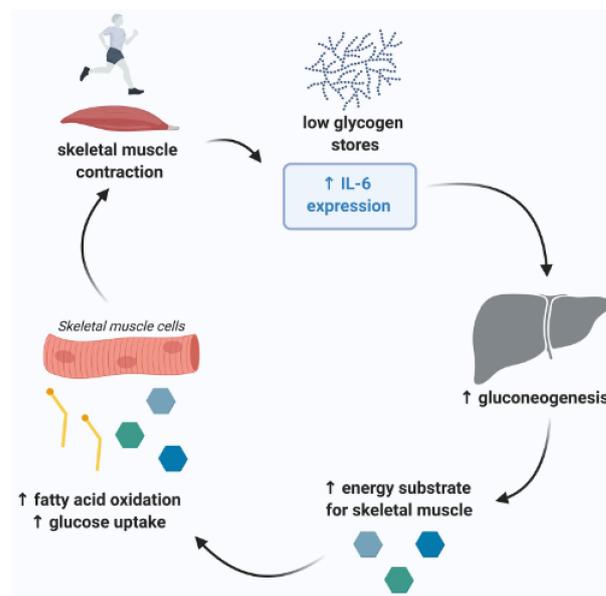
### **EFEK IL-6 YANG DIHASILKAN SAAT OLAHRAGA DI OTOT RANGKA**

Di otot rangka IL-6 berperan penting dalam metabolisme glukosa selama olahraga. Produksi dan sekresi IL-6 diatur oleh kontraksi otot dan ketersediaan substrat. Ketika glikogen otot rendah, IL-6 lebih banyak dihasilkan dan dikeluarkan saat olahraga. IL-6 meningkatkan pengambilan glukosa di otot. Maka IL-6 berperan sebagai sensor bahan bakar selama olahraga (Muñoz-Cánoves et al., 2013) (Ellingsgaard et al., 2019). Penurunan kadar glikogen otot meningkatkan transkripsi mRNA IL-6 di otot rangka dan meningkatkan konsentrasi IL-6 di plasma. Efek tersebut dimediasi oleh aktivasi AMP-activated protein kinase (AMPK) dan MAPK (Hennigar et al., 2017) (Kistner et al., 2022). IL-6 juga meningkatkan aktivitas AMPK dan ekspresi glucose transporter 4 (Glut4). AMPK mengaktifkan jalur oksidasi asam lemak, dan bersama dengan Glut4 akan meningkatkan pengambilan glukosa di otot. Hal tersebut menyediakan alternatif sumber energi untuk otot yang sedang berkontraksi (Docherty et al., 2022).

IL-6 juga berperan dalam regenerasi otot setelah trauma. Peningkatan beban kerja otot dan olahraga resisten dapat meningkatkan

massa otot dengan meningkatkan kadar IL-6. Terdapat beberapa mekanisme transduksi sinyal dalam proses miogenesis. Termasuk diantaranya adalah p38 mitogen activated protein kinase (MAPK), calcium/calmodulin-activated protein kinase, dan insulin growth factor/ phosphatidylinositol 3-kinase/AKT. Proliferasi, migrasi, dan diferensiasi mioblas menjadi myofibril yang baru diatur oleh sel satelit yang ada di dalam jaringan otot (Muñoz-

Cánoves et al., 2013). Sel satelit di otot rangka merupakan kelompok sel yang terdapat di basal lamina dan membrane plasma myofibril yang matur. Sel ini bertanggung jawab untuk pertumbuhan otot postnatal berupa hipertrofi, seperti akibat olahraga atau trauma yang menginduksi regenerasi otot. IL-6 yang dihasilkan saat olahraga berperan dalam meregulasi pool sel satelit dan aktivitas sel satelit yang berperan dalam hipertrofi otot (Begue et al., 2013).



**Gambar 2. Ilustrasi aksi IL-6 yang dihasilkan saat olahraga pada metabolisme lokal dan sistemik (Docherty et al., 2022)**

### **EFEK IL-6 YANG DIHASILKAN SAAT OLAHRAGA DI JARINGAN LAIN**

Kurangnya aktivitas fisik dapat mencetuskan siklus inflamasi dalam tubuh. Kurangnya aktivitas fisik menyebabkan obesitas dan akumulasi lemak visceral yang secara tipikal terjadi dua kali peningkatan konsentrasi plasma dari sitokin seperti TNF alpha, monocyte chemoattractant protein (MCP), dan CRP. Inflamasi rendah secara kronik ini mempromosikan perkembangan berbagai penyakit, seperti resistensi insulin, aterosklerosis, neurodegenerasi, dan perkembangan tumor (Park et al., 2014.) (Ellingsgaard

et al., 2019). Individu dengan IL-6 yang dihasilkan saat olahraga secara fisiologis berperan sebagai factor lipolytic pada obesitas abdominal (Ellingsgaard et al., 2019) (Wedell-Neergaard et al., 2019). IL-6 yang dihasilkan oleh otot yang berkontraksi dapat menurunkan kadar TNF alpha, sehingga IL-6 juga berperan sebagai antiinflamasi (Park et al., 2014.)

IL-6 menstimulasi produksi glucagon-like peptide-1 (GLP-1) dari usus dan pancreas. Hal ini meningkatkan kerja insulin di otot dalam pengambilan glukosa (Docherty et al., 2022) (Morettini et al., 2017). Pengosongan lambung adalah salah satu factor yang berperan dalam pengaturan gula postprandial. Peningkatan IL-6 dapat menunda laju pengosongan lambung sehingga menurunkan kadar gula darah postprandial dan menurunkan sekresi insulin (Ellingsgaard et al., 2019).

IL-6 yang dihasilkan saat olahraga oleh miosit memiliki efek yang kecil terhadap protein fase akut (Hennigar et al., 2017). IL-6 meningkatkan sensitivitas insulin di otot dan mengurangi inflamasi. Reseptor IL-6 juga terdapat di kelenjar adrenal dan hipofisis, hal ini menunjukkan bahwa miokin IL-6 dapat mempengaruhi sekresi hormon kortisol, yang merupakan berperan penting saat olahraga (Kistner et al., 2022). Hal ini dapat menjelaskan bahwa kurangnya aktivitas fisik dapat menyebabkan berbagai penyakit seperti, penyakit kardiovaskular, Diabetes Mellitus Tipe 2, dan kanker (Muñoz-Cánoves et al., 2013).

Penelitian yang dilakukan oleh (Chowdhury et al., 2020) menunjukkan bahwa IL-6 yang dihasilkan saat olahraga juga berperan pada tulang. IL-6 dapat mempromosikan pengambilan nutrisi dan katabolism ke dalam myofibril yang bergantung pada osteocalcin. Sinyal IL-6 secara primer di osteoblast menyebabkan diferensiasi osteoklas dan pengeluaran bioaktif osteocalcin. Hal ini menjadi sebuah persepektif baru bahwa bagaimana kapasitas olahraga dapat diregulasi dan diidentifikasi peran dari tulang, yaitu osteocalcin sebagai fokal regulator dari kapasitas olahraga.

## **KESIMPULAN**

Olahraga sangat bermanfaat bagi Kesehatan dan dapat mencegah timbulnya berbagai penyakit. Saat

olahraga, kontraksi otot menyebabkan pengeluaran sitokin, terutama IL-6. IL-6 merupakan sitokin pleiotropic yang dapat berperan sebagai sitokin proinflamasi dan antiinflamasi. IL-6 yang dihasilkan saat olahraga tidak hanya berperan sebagai antiinflamasi tetapi juga dapat mempengaruhi metabolisme di otot rangka, jaringan lemak, dan hati.

## **DAFTAR PUSTAKA**

- Ansari, M., Hardcastle, S., Myers, S., & Williams, A. D. 2023. The Health and Functional Benefits of Eccentric versus Concentric Exercise Training: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Sport Science and Medicine* 22(2): 288-309
- Begue, G., Douillard, A., Galbes, O., Rossano, B., Vernus, B., Candau, R., & Py, G. (2013). Early Activation of Rat Skeletal Muscle IL-6/STAT1/STAT3 Dependent Gene Expression in Resistance Exercise Linked to Hypertrophy. *PLoS ONE*, 8(2).
- Chowdhury, S., Schulz, L., Palmisano, B., Singh, P., Berger, J. M., Yadav, V. K., Mera, P., Ellingsgaard, H., Hidalgo, J., Brüning, J., & Karsenty, G. (2020). Muscle-derived interleukin 6 increases exercise capacity by signaling in osteoblasts. *Journal of Clinical Investigation* 130(6): 2888–2902.
- 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 Science, Medicine and Rehabilitation* 14(5): 1-14
- Domin, R., Dadej, D., Pytka, M., Zybek-Kocik, A., Ruchala, M., & Guzik, P. 2021. Effect of various exercise regimens on selected

- exercise-induced cytokines in healthy people. *International Journal of Environmental Research and Public Health* 18(3) 1–36)
- Ellingsgaard, H., Hojman, P., & Pedersen, B. K. 2019. Exercise and health — emerging roles of IL-6. *Current Opinion in Physiology* 10:49–54
- Fletcher, G. F., Landolfo, C., Niebauer, J., Ozemek, C., Arena, R., & Lavie, C. J. 2018. Promoting Physical Activity and Exercise: JACC Health Promotion Series. *Journal of the American College of Cardiology* 72(14): 1622–1639
- Fu, Q., & Levine, B. D. 2013. Exercise and the autonomic nervous system. *Handbook of Clinical Neurology* 117 : 147–160
- Hargreaves, M., & Spriet, L. L. 2020. Skeletal muscle energy metabolism during exercise. *Nature Metabolism* 2 (9) : 817–828
- Hennigar, S. R., McClung, J. P., & Pasiakos, S. M. 2017. Nutritional interventions and the IL-6 response to exercise. *FASEB Journal* 31(9) 3719–3728
- Kistner, T. M., Pedersen, B. K., & Lieberman, D. E. 2022. Interleukin 6 as an energy allocator in muscle tissue. *Nature Metabolism* 4 (2): 170–179
- Lorenzo, J. A. 2020. The role of interleukin-6 in bone. *Journal of the Endocrine Society* 4 (10) 1-3
- Małkowska, P., & Sawczuk, M. 2023. Cytokines as Biomarkers for Evaluating Physical Exercise in Trained and Non-Trained Individuals: A Narrative Review. *International journal of molecular sciences* 24(13) : 11156
- Morettini, M., Palumbo, M. C., Sacchetti, M., Castiglione, F., & Mazzà, C. (2017). A system model of the effects of exercise on plasma Interleukin-6 dynamics in healthy individuals: Role of skeletal muscle and adipose tissue. *PLoS ONE* 12(7): 1-12
- Muñoz-Cánoves, P., Scheele, C., Pedersen, B. K., & Serrano, A. L. (2013). Interleukin-6 myokine signaling in skeletal muscle: A double-edged sword? *FEBS Journal* 280 (17) 4131–4148
- Nara, H., & Watanabe, R. (2021). Anti-inflammatory effect of muscle-derived interleukin-6 and its involvement in lipid metabolism. *International Journal of Molecular Sciences* 22 (9889): 1-15
- Park, Y.-M., Myers, M., & Vieira-Po, V. J. (2014). Adipose Tissue Inflammation and Metabolic Dysfunction: Role of Exercise. *Missouri Medicine*, 111(1), 65–72.
- Peake, J. M., Della Gatta, P., Suzuki, K., Nieman, D. C., & Peake, J. 2015. *Cytokine expression and secretion by skeletal muscle cells: regulatory mechanisms and exercise effects* *Exerc Immunol Rev* 21 (8): 8-25
- Pedersen, B. K., & Febbraio, M. A. 2012. Muscles, exercise and obesity: Skeletal muscle as a secretory organ. *Nature Reviews Endocrinology* 8(8):. 457–465
- Rivera-Brown, A. M., & Frontera, W. R. 2012. Principles of exercise physiology: Responses to acute exercise and long-term adaptations to training. *PM and R*, 4(11), 797–804.
- Simon, H. B. 2015. Exercise and Health: Dose and Response, Considering Both Ends of the Curve. *American Journal of Medicine* 128 (11) : 1171–1177
- Tanaka, T., Narazaki, M., & Kishimoto, T. 2014. Il-6 in inflammation, Immunity, And disease. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology* 6:a016295: 1-16
- Wedell-Neergaard, A. S., Lang Lehrs-kov, L., Christensen, R. H., Legaard, G. E., Dorph, E., Larsen, M. K., Launbo, N., Fagerlind, S. R., Seide, S. K., Nymand, S., Ball, M., Vinum, N., Dahl, C. N.,

Henneberg, M., Ried-Larsen, M., Nybing, J. D., Christensen, R., Rosenmeier, J. B., Karstoft, K., ... Krogh-Madsen, R. 2019. Exercise-Induced Changes in Visceral Adipose Tissue Mass Are Regulated by IL-6 Signaling: A Randomized Controlled Trial. *Cell Metabolism* 29(4) :844-855.e3.