

Comparación de interleucina-6 entre pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 y pacientes con glucosa elevada en ayunas

Serum Interleukin-6 seems to be comparable in patients with type 2 diabetes and those with impaired fasting glucose

Raid D. Hashim¹, Nabigh A. Najji Alsharifi², Israa Nathir³, Anas A. Aljubori⁴

Resumen

La prediabetes (glucosa elevada) es un problema médico relativamente común que se supone precede al desarrollo de la diabetes mellitus. Se han realizado numerosos ensayos para predecir la transformación de la prediabetes en diabetes mellitus franca en función de las alteraciones en determinados biomarcadores relacionados con la inflamación. El estudio actual tiene como objetivo estimar la interleucina-6 sérica (IL-6) en individuos con glucosa elevada en ayunas y compararla con la de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 de nueva aparición. **Métodos:** Este estudio transversal inscribió a 159 participantes seleccionados al azar que fueron clasificados igualmente según su historia y hallazgos de laboratorio en grupos de control saludable, prediabetes y diabetes mellitus recién diagnosticada. Se midió la IL-6 sérica en todos los participantes y se comparó y correlacionó estadísticamente con el índice de masa corporal (IMC) y la hemoglobina glucosilada (HbA1c). **Resultados:** La IL-6 sérica media no mostró diferencias significativas entre los grupos de control y prediabetes, mientras que fue significativamente mayor en el grupo de diabetes en comparación con los grupos de control y prediabetes. Además, se ha revelado una mala correlación entre la IL-6 sérica y la HbA1c. **Conclusión:** La ausencia de un aumento sostenido de la IL-6 sérica en los 3 grupos estudiados cuestiona su papel beneficioso como predictor de la progresión de la diabetes tipo 2 desde el estado de prediabetes.

Keywords: IL-6, diabetes mellitus, prediabetes, HbA1c

Abstract

Prediabetes is a relatively common medical problem that is supposed to precede the development of diabetes mellitus. Many trials have been performed to predict the transformation of prediabetes into frank diabetes mellitus depending on the alterations in certain biomarkers related to inflammation. The current study aims to estimate serum interleukin-6 (IL-6) in individuals with impaired fasting glucose and compare it to that of patients with new-onset type 2 diabetes mellitus. **Methods:** This cross-sectional study enrolled 159 randomly selected participants who were equally classified according to their history and laboratory findings into healthy control, prediabetes and newly diagnosed diabetes mellitus groups. Serum IL-6 was measured in all participants and statistically compared and correlated with body mass index (BMI) and glycated hemoglobin (HbA1c). **Results:** The mean serum IL-6 has shown no significant difference between the control and prediabetes groups while it was significantly higher in the diabetes group compared to both control and prediabetes groups. In addition, a poor correlation has been revealed between serum IL-6 and HbA1c. **Conclusion:** The absence of a sustained increase in serum IL-6 in the 3 studied groups questions its beneficial role as a predictor of the progression of type 2 diabetes from the prediabetes state.

Keywords: IL-6, diabetes mellitus, prediabetes, HbA1c.

Recibido el

31 de enero de 2024

Aceptado

20 de noviembre de 2024

¹College of Pharmacy, Al-Farahidi University, Baghdad, Iraq, <https://orcid.org/0000-0002-2946-1316>,

²College of Pharmacy, Al-Farahidi University, Baghdad, Iraq, <https://orcid.org/0000-0001-5103-4751>, nabigh.alsharifi@uoalfarahidi.edu.iq

³Department of Pharmacy, Al-Rasheed University College, Baghdad, Iraq, <https://orcid.org/0000-0002-1905-4661>, israa83@gmail.com

⁴College of Pharmacy, Al-Farahidi University, Baghdad, Iraq, <https://orcid.org/0009-0000-0688-1863>, anas.abd@uoalfarahidi.edu.iq

*Correspondencia:

Raid D. Hashim

Correo electrónico:

raid.hashim@uoalfarahidi.edu.iq

DOI:

<https://doi.org/10.47993/gmb.v47i2.902>

La diabetes mellitus es un trastorno metabólico común caracterizado por hiperglucemia persistente que eventualmente conduce a complicaciones graves. La prevalencia de la diabetes tipo 2 es mucho mayor que la de la tipo 1 y ha alcanzado una proporción epidémica en la que se suponía que el 10,5 % de los adultos (536 millones) tendrían diabetes tipo 2 en 2021¹. Se han implicado diferentes factores en el desarrollo de la diabetes tipo 2, incluida la resistencia a la insulina, la secreción alterada de insulina y la secreción excesiva de glucagón². Se ha identificado una larga lista de factores de riesgo relacionados con el desarrollo de diabetes tipo 2. Estos factores incluyen el sedentarismo, la falta de actividad física, la obesidad, los factores genéticos y el envejecimiento. Sin embargo, existe evidencia sólida sobre el papel directo del proceso inflamatorio en la patogénesis de la diabetes tipo 2, que se ve agravada por los mismos factores de riesgo mencionados anteriormente[3]. El estudio que se considera la piedra angular del concepto de asociación entre la diabetes tipo 2 y la inflamación se realizó en 1993, donde se reveló en un estudio con animales el papel del factor de necrosis tumoral alfa en el desarrollo de la diabetes

tipo 2⁴. En los años siguientes, un número cada vez mayor de estudios clínicos han confirmado aún más esta correlación entre la inflamación y la diabetes tipo 2 en humanos. Esta correlación comprobada ha llevado a una mayor atención sobre el uso de marcadores inflamatorios para mejorar la estratificación del riesgo de diabetes y apuntar a estos biomarcadores en la prevención y el control de la diabetes mellitus⁵. Por ello, se ha investigado exhaustivamente el desarrollo de diabetes tipo 2 en pacientes con prediabetes, donde se han estudiado ciertos marcadores inflamatorios por su potencial papel en este proceso. Muchos biomarcadores inflamatorios contribuyen a la patogénesis de la diabetes tipo 2, los más importantes son la proteína C reactiva, el factor de necrosis tumoral alfa, la interleucina-6 (IL-6), la adiponectina, la leptina, la proteína quimioatrayente de monocitos-1 y el activador del plasminógeno. Inhibidor⁶. La IL-6 es un marcador proinflamatorio que desempeña un papel crucial en la respuesta inmunitaria y se ha relacionado con diversos trastornos autoinmunes⁷. Es esencialmente necesario en la respuesta de fase aguda y durante la transformación de la fase aguda a crónica de la inflamación, además de muchas otras funciones relacionadas con la respuesta inflamatoria adecuada⁸. Se ha observado gluconeogénesis posterior, hiperglucemia significativa e hiperinsulinemia posterior en pacientes después de la inyección subcutánea de IL-6⁹. Se cree que la IL-6 tiene un impacto significativo en el desarrollo de la resistencia a la insulina al alterar la fosforilación de los receptores de insulina, lo que lleva a una alteración de la señalización con el consiguiente alto nivel plasmático de insulina¹⁰. Por otro lado, el estado de la prediabetes y su correlación con el desarrollo de diabetes tipo 2 ha despertado mucho interés. La Asociación Estadounidense de Diabetes (ADA) actualizó recientemente su definición de prediabetes. Actualmente se considera que una persona tiene prediabetes si cumple al menos uno de los siguientes criterios:

- Glucosa alterada en ayunas (GAA): un nivel de glucosa plasmática en ayunas de 5,6 a 6,9 mmol/l (100 a 125 mg/dl).
- Tolerancia alterada a la glucosa (IGT): un nivel de glucosa de 2 horas de 7,8 a 11,0 mmol/L (140 a 199 mg/dL) después de una prueba de tolerancia oral a la glucosa (OGTT) de 75 gramos.
- Nivel de HbA1c de 39 a 47 mmol/mol (5,7 a 6,4%)¹¹.

Aunque la prediabetes se considera el factor de riesgo más importante para el desarrollo de diabetes tipo 2, muchos otros factores metabólicos tienen un impacto significativo en este proceso. Algunos de estos factores (por ejemplo, el peso) son modificables y pueden orientarse para evitar o al menos retrasar la progresión hacia la diabetes¹². Teniendo en cuenta estos hallazgos, el presente estudio tuvo como objetivo investigar el papel potencial de la IL-6 sérica en la progresión de la prediabetes a diabetes tipo 2 comparando sus niveles entre los 3 grupos estudiados; pacientes con diabetes mellitus tipo 2 de reciente aparición, aquellos con prediabetes e individuos sanos.

Materiale y métodos

Materias

El estudio transversal actual inscribió a 159 participantes seleccionados al azar que asistían a un laboratorio clínico privado en Bagdad para controles de rutina durante el período comprendido entre abril de 2019 y diciembre de 2019. Fueron clasificados igualmente según su historial médico y su nivel de glucosa en sangre en ayunas (FBG). en 3 grupos: el grupo de control sano cuyo nivel de FBG era inferior a 110 mg/dl, el grupo de prediabetes cuyo nivel de FBG era de 110-125 mg/dl y el grupo de diabetes cuyos participantes cumplían uno de los criterios de diagnóstico de diabetes mellitus. En el primer paso del estudio, se obtuvo el consentimiento informado por escrito de cada individuo que aceptó participar en el estudio, seguido de una historia clínica completa y un examen médico completo, además de la evaluación de los registros médicos previos cuando estuvieran disponibles. También se registraron las características demográficas y antropométricas de los participantes.

Métodos

Para aquellos que cumplieron con los criterios de inclusión iniciales, un técnico especializado extrajo 10 ml de sangre total de cada participante. Se utilizaron dos mililitros de sangre para estimar el hemograma completo y la HbA1c, mientras que el volumen restante se centrifugó durante 10 minutos a 4000 rpm después de mantenerse en un tubo de vacío durante 15 minutos para su coagulación completa. El suero recolectado se dividió en dos fracciones y se almacenó en dos tubos simples separados. El suero del primer tubo se utilizó para evaluar la FBG, la creatinina sérica, la actividad ALT y AST sérica y la albúmina sérica utilizando un autoanalizador Cobas C111. Para aquellos que aún cumplían con los criterios de inclusión, el segundo tubo que contenía suero se almacenó a -20 °C hasta el día de la medición de IL-6 mediante la técnica del ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA).

Los criterios diagnósticos de la diabetes mellitus

Según la Asociación Americana de Diabetes, se aplicaron los siguientes criterios para el diagnóstico de diabetes mellitus: FBG \geq 126 mg/dl, glucemia posprandial de 2 horas \geq 200 mg/dl, HbA1c \geq 6,5% o glucemia aleatoria \geq 200 mg/dl. dl en pacientes con síntomas clásicos de hiperglucemia[13]. Los pacientes con cualquiera de estos 4 criterios fueron diagnosticados de diabetes mellitus. La presentación clínica fue el principal factor para confirmar la diabetes mellitus tipo 2; En casos seleccionados se utilizaron pruebas específicas.

Tabla 1. Distribución por sexo de participantes

		Femenino	Masculino	Total
Estado de glucosa en sangre	Control saludable	28	25	53
	Glucosa alterada en ayunas	26	27	53
	Diabetes recién diagnosticada	29	24	53
Total		83	76	159

Crterios de exclusión

Se excluyeron del estudio las personas con cualquiera de los siguientes criterios: edad < 18 años, cualquier inflamación actual, cualquier inflamación crónica, uso de medicamentos que puedan alterar el sistema inmunológico, uso de medicamentos que puedan alterar el nivel de glucosa en sangre, pacientes con diabetes tipo 1, diabetes, embarazo o pacientes ya diagnosticados de diabetes tipo 2 y en tratamiento de cualquier tipo.

Declaración ética

En todos los procedimientos realizados en el estudio con sujetos humanos, ya fueran comités de investigación nacionales o institucionales, se siguieron la Declaración de Helsinki de 1964 y sus modificaciones posteriores, así como normas éticas equivalentes.

Análisis estadístico

Los análisis estadísticos se realizaron utilizando SPSS versión 26. Primero se realizaron estadísticas descriptivas en forma de medias, desviaciones estándar y el número de participantes en cada grupo. Se utilizó la prueba de Kolmogorov-Smirnov para evaluar la distribución de los datos. Como los datos no se distribuyeron normalmente, se utilizaron las pruebas de Kruskal Wallis, Mann-Whitney y Spearman para investigar las diferencias y las correlaciones entre las variables medidas. La significación estadística se estableció en $P < 0,05$.

Resultados

Características demográficas

Las características demográficas de los participantes se muestran en las Tablas 1 y 2, donde la distribución por sexo muestra un número comparable de hombres y mujeres entre los grupos estudiados, mientras que la distribución del IMC muestra que la obesidad es menos prevalente entre los participantes en comparación con los grupos normales o con sobrepeso. Las características basales relativas a las variables medidas se muestran en la Tabla 3.

Comparaciones de las variables estudiadas y grupos con sus correlaciones.

Fue evidente que no hubo diferencias significativas en el IMC medio entre los 3 grupos estudiados. Utilizando las pruebas de Kruskal Wallis y Mann-Whitney, no hubo diferencias significativas en la IL-6 sérica media entre los grupos de control sano y de glucosa en ayunas alterada ($P = 0,805$), mientras que fue significativamente mayor en el grupo de diabetes en comparación con los grupos de ayuno sano y alterado. grupos de glucosa ($P = 0,00$) como se muestra en la Tabla 4. Cuando se compara según los grupos de IMC, la IL-6 sérica media no ha mostrado diferencias significativas entre los participantes con un IMC de <25 kg/m², IMC de 25-30 kg/m² o aquellos con un IMC de > 30 kg/m² como se muestra en la Tabla 4. De manera similar, no se han observado diferencias significativas en la IL-6 sérica media entre participantes masculinos y femeninos. Se utilizó la prueba de Spearman para determinar la fuerza de correlación entre variables continuas. La IL-6 sérica ha mostrado una correlación positiva moderada con la HbA1c (coeficiente de correlación 0,302) y ninguna correlación con el IMC, como se muestra en la Tabla 5.

Tabla 2. BMI-Distribución basada en participantes

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	<25 kg/m ²	88	55.3	55.3	55.3
	25-30 kg/m ²	55	34.6	34.6	89.9
	>30 kg/m ²	16	10.1	10.1	100.0
	Total	159	100.0	100.0	

Tabla 3. Características iniciales de los participantes en los tres grupos estudiados.

		N	media	Desviación estándar	Desviación error	Mínimo	Máximo
HbA1c	Control saludable	53	5,7172	,39560	,05434	5,03	6,30
	Glucosa alterada en ayunas	53	6,2991	,26766	,03677	5,37	6,69
	Diabetes recién diagnosticada	53	9,8643	2,28314	,31361	6,91	13,88
	Total	159	7,2935	2,27441	,18037	5,03	13,88
Índice de masa corporal	Control saludable	53	23,6140	3,61456	,49650	19,26	33,48
	Glucosa alterada en ayunas	53	25,7434	3,36369	,46204	19,80	33,48
	Diabetes recién diagnosticada	53	25,3664	3,18635	,43768	17,82	34,47
	Total	159	24,9079	3,49734	,27736	17,82	34,47

Discusión

La asociación entre la inflamación y el desarrollo de diabetes tipo 2 sigue siendo un tema de gran interés en los estudios médicos. Muchos biomarcadores inflamatorios se han implicado en la fisiopatología de la diabetes tipo 2, particularmente en sujetos con prediabetes, ya sea con alteración de la glucosa en ayunas o alteración de la tolerancia a la glucosa. Se han realizado intentos persistentes para identificar biomarcadores únicos o múltiples que podrían predecir la posibilidad de desarrollar diabetes tipo 2 en personas con prediabetes. En el estudio actual, fue evidente que la IL-6 sérica se asocia significativamente con la diabetes tipo 2, pero la pregunta es cuál fue el evento inicial, si la IL-6 sérica alta precedió a la diabetes mellitus o este aumento significativo en la IL-6 sérica 6 siguen el desarrollo de la diabetes mellitus? Muchos estudios prospectivos respondieron a esta pregunta y confirmaron que los niveles de IL-6 aumentan gradualmente en pacientes con diabetes tipo 2 en los períodos anteriores a su aparición. En el estudio actual, intentamos rastrear los niveles séricos de IL-6 durante el desarrollo de la diabetes tipo 2. Inesperadamente, los sujetos en la fase de prediabetes no mostraron un aumento significativo en la IL-6 sérica en comparación con los sujetos sanos, lo que generó dudas sobre su uso como marcador de la transformación de los sujetos del estado de prediabetes a la diabetes mellitus franca. No hace falta decir que este hallazgo no debilita el concepto del papel inflamatorio en el desarrollo de la diabetes tipo 2, pero sólo cuestiona el papel de la IL-6. Sin embargo, no ser un estudio prospectivo podría tener un impacto en la confiabilidad de los resultados del presente estudio. Estudios poco frecuentes han mostrado hallazgos similares sobre la diferencia en la IL-6 sérica entre sujetos sanos y aquellos con prediabetes, ya sea con alteración de la glucosa en ayunas o intolerancia a la glucosa. Los resultados del estudio actual fueron casi idénticos a los de un estudio reciente realizado en Indonesia que inscribió a 71 participantes donde la IL-6 en plasma no mostró diferencias significativas entre los participantes sanos y aquellos con prediabetes, además de la mala correlación entre la IL-6 en sangre, niveles de glucosa¹⁴.

Más explícitamente, los niveles séricos de IL-6 no fueron significativamente diferentes entre el grupo de control sano y

Tabla 4. Comparaciones de las principales variables entre los 3 grupos estudiados.

	IL-6	HbA1c	Índice de masa corporal
Grupo control saludable vs Prediabetes			
Significación asintótica (bilateral)	,805	,000	,219
Grupo control saludable vs Diabetes			
Significación asintótica (bilateral)	,000	,000	,355
Prediabetes vs Diabetes			
Significación asintótica (bilateral)	,000	,000	,417

Tabla 5. Correlaciones entre las variables estudiadas

		IL-6	HbA1c	Índice de masa corporal	
Coeficiente de correlación de Spearman	IL-6	Coeficiente de correlación	1,000	,302**	,119
		Significación asintótica (bilateral)	,	,000	,135
		N	159	159	159
	HbA1c	Coeficiente de correlación	,302**	1,000	,173*
		Significación asintótica (bilateral)	,000	,	,029
		N	159	159	159
	Índice de masa corporal	Coeficiente de correlación	,119	,173*	1,000
		Significación asintótica (bilateral)	,135	,029	,
		N	159	159	159

** . La correlación es significativa al nivel de 0,01 (bilateral),

* . La correlación es significativa al nivel de 0,05 (bilateral),

los sujetos con alteración de la glucosa en ayunas o alteración de la tolerancia a la glucosa, pero fueron significativamente más altos en pacientes con diabetes tipo 2¹⁵. Estudios más frecuentes han revelado un papel directo de la IL-6 sérica en el desarrollo de la diabetes mellitus. Ciertos estudios han investigado el nivel molecular de esta correlación y han confirmado que los polimorfismos genéticos de la IL-6 pueden utilizarse como biomarcador para el diagnóstico precoz de la diabetes tipo¹⁶. Sorprendentemente, los niveles séricos de IL-6 se correlacionaron positivamente con la hiperglucemia y posible diabetes mellitus, incluso en pacientes con antecedentes de pancreatitis aguda¹⁷. Incluso en pacientes con diabetes mellitus autoinmune temprana (tipo 1 y diabetes autoinmune latente del adulto), que se caracteriza por la presencia de autoanticuerpos, específicamente células antiislotas, y sus parientes de primer grado, se ha demostrado que la IL-6 sérica era significativamente más alto que el grupo de control sano, lo que sugiere un papel potencial de la IL-6 sérica en la predicción de la diabetes tipo 1 y también de la diabetes autoinmune latente en adultos¹⁸. Es evidente que los resultados sobre el valor predictivo de la IL-6 para el desarrollo de diabetes tipo 2 son inconsistentes. Se cree que la obesidad abdominal observada en un porcentaje significativo de participantes en varios estudios es un importante contribuyente al aumento de la IL-6 sérica¹⁹. Además, ciertos estudios han demostrado un aumento significativo en la IL-6 sérica que alcanzó 100 veces después de un ejercicio agudo²⁰ donde la duración y la intensidad del ejercicio fueron los principales factores determinantes de la IL-6 sérica²¹. Los hallazgos de estudios previos sugieren una especificidad relativamente baja de la IL-6 sérica como predictor de diabetes tipo 2, ya que parece ser alta en otras afecciones como la diabetes mellitus tipo 1 y pancreatitis aguda previa.

Conclusión

Como predictor de diabetes tipo 2, la IL-6 sérica debe usarse con precaución, al menos debido a su especificidad relativamente baja.

Conflictos de intereses

Nosotros, los cuatro autores, declaramos que no tenemos relaciones financieras o personales con otras personas u organizaciones que puedan influir o sesgar de manera inapropiada nuestro trabajo. El manuscrito es el resultado de nuestra investigación original y no existe ningún conflicto de intereses en su envío y publicación.

Referencias bibliográficas

1. Sun H, Saeedi P, Karuranga S, Pinkepank M, Ogurtsova K, Duncan BB, et al. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes research and clinical practice*. 2022;183:109119.
2. Reed J, Bain S, Kanamarlapudi V. A Review of Current Trends with Type 2 Diabetes Epidemiology, Aetiology, Pathogenesis, Treatments and Future Perspectives. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*. 2021;Volume 14:3567-602.
3. Tsalamandris S, Antonopoulos AS, Oikonomou E, Papamikroulis GA, Vogiatzi G, Papaioannou S, et al. The Role of Inflammation in Diabetes: Current Concepts and Future Perspectives. *Eur Cardiol*. 2019;14(1):50-9.
4. Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor- α : direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science*. 1993;259(5091):87-91.
5. Rohm TV, Meier DT, Olefsky JM, Donath MY. Inflammation in obesity, diabetes, and related disorders. *Immunity*. 2022;55(1):31-55.
6. Nwadiugwu MC. Inflammatory activities in type 2 diabetes patients with co-morbid angiopathies and exploring beneficial interventions: a systematic review. *Frontiers in Public Health*. 2021;8:600427.
7. Choy E, Rose-John S. Interleukin-6 as a Multifunctional Regulator: Inflammation, Immune Response, and Fibrosis. *Journal of Scleroderma and Related Disorders*. 2017;2(2_suppl):S1-S5.
8. Uciechowski P, Dempke WCM. Interleukin-6: A Masterplayer in the Cytokine Network. *Oncology*. 2020;98(3):131-7.
9. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2009;32 Suppl 1(Suppl 1):S62-7.
10. Rehman K, Akash MSH, Liaqat A, Kamal S, Qadir MI, Rasul A. Role of Interleukin-6 in Development of Insulin Resistance and Type 2 Diabetes Mellitus. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr*. 2017;27(3):229-36.
11. Association AD. 2. Classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care in diabetes—2020. *Diabetes Care*. 2020;43(Supplement_1):S14-S31.
12. Haw JS, Galaviz KI, Straus AN, Kowalski AJ, Magee MJ, Weber MB, et al. Long-term sustainability of diabetes prevention approaches: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *JAMA internal medicine*. 2017;177(12):1808-17.
13. Committee ADAPP. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2022. *Diabetes Care*. 2021;45(Supplement_1):S17-S38.
14. Danu Atmaja RF, Orno TG, Yuniarty T, Malik H. Correlation Analysis of Interleukin-6 on Blood Glucose in Prediabetes and Normal Glycemic Status. *Medical Laboratory Technology Journal*. 2023.
15. Hossain M, Faruque MO, Kabir G, Hassan N, Sikdar D, Nahar Q, et al. Association of serum TNF- α and IL-6 with insulin secretion and insulin resistance in IFG and IGT subjects in a Bangladeshi population. *International Journal of Diabetes Mellitus*. 2010;2(3):165-8.
16. Ayelign B, Negash M, Andualem H, Wondemagegn T, Kassa E, Shibabaw T, et al. Association of IL-10 (-1082 A/G) and IL-6 (-174 G/C) gene polymorphism with type 2 diabetes mellitus in Ethiopia population. *BMC Endocrine Disorders*. 2021;21(1):70.
17. Gillies N, Pendharkar SA, Asrani VM, Mathew J, Windsor JA, Petrov MS. Interleukin-6 is associated with chronic hyperglycemia and insulin resistance in patients after acute pancreatitis. *Pancreatology*. 2016;16(5):748-55.
18. Siewko K, Maciulewski R, Zielinska-Maciulewska A, Poplawska-Kita A, Szumowski P, Wawrusiewicz-Kurylonek N, et al. Interleukin-6 and Interleukin-15 as Possible Biomarkers of the Risk of Autoimmune Diabetes Development. *Biomed Res Int*. 2019;2019:4734063.
19. Park HS, Park JY, Yu R. Relationship of obesity and visceral adiposity with serum concentrations of CRP, TNF- α and IL-6. *Diabetes research and clinical practice*. 2005;69(1):29-35.
20. Nash D, Hughes MG, Butcher L, Aicheler R, Smith P, Cullen T, et al. IL-6 signaling in acute exercise and chronic training: Potential consequences for health and athletic performance. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports*. 2023;33(1):4-19.
21. Cullen T, Thomas AW, Webb R, Hughes MG. Interleukin-6 and associated cytokine responses to an acute bout of high-intensity interval exercise: the effect of exercise intensity and volume. *Applied physiology, nutrition, and metabolism*. 2016;41(8):803-8.