

HUBUNGAN INDEKS MASSA TUBUH DAN KADAR SERUM INTERLEUKIN 6 DENGAN DENSITAS MASSA TULANG PADA WANITA USIA REPRODUKSI

Dewi Yuliati¹, Farah Hendara Ningrum², Hermina Sukmaningtyas³

¹Residen Radiologi, ² Konsultan Radiologi anak, ³Konsultan Radiologi Muskuloskeletal,
Departemen Radiologi, Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/ RSUP dr.Kariadi
Semarang

ABSTRAK

Latar Belakang : Kepadatan massa tulang rendah pada wanita masa subur dapat terjadi akibat kegagalan untuk mencapai titik puncak massa tulang (*Peak Bone Mass*). Kepadatan massa tulang yang rendah pada wanita usia subur dapat meningkatkan risiko fraktur pascamenopause. Salah satu faktor yang memengaruhi kepadatan massa tulang seseorang adalah obesitas ditandai dengan peningkatan jumlah lemak visceral sehingga melepaskan sitokin inflamasi salah satunya IL-6. IL-6 dapat mengganggu proses regenerasi pembentukan tulang sehingga dapat mempengaruhi kepadatan tulang

Tujuan: Mengetahui dan menganalisis hubungan antara indeks massa tubuh dan kadar serum IL-6 dengan densitas massa tulang pada wanita usia subur

Metode: Penelitian ini merupakan analitik observasional dengan desain cross-sectional. dilaksanakan pada bulan Januari-maret 2022. Pemeriksaan Laboratorium dilakukan di RS Nasional Diponegoro Semarang dan Laboratorium GAKY FK Undip. Pemeriksaan densitas massa tulang dilakukan di Semarang Medical center RS Telogorejo. Target populasi wanita usia subur (25-45 tahun). Kadar serum IL-6 diuji menggunakan metode *enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA)* dan pemeriksaan densitas massa tulang dilakukan dengan menggunakan *GE Lunar Prodigy Advance Bone Densitometer*. Sebanyak 60 sampel dalam penelitian ini dikelompokkan menjadi dua kelompok yaitu kelompok Non Obesitas dan Obesitas berdasarkan IMT.

Hasil Penelitian: Berdasarkan hasil uji beda yang dilakukan pada kedua kelompok, terdapat perbedaan yang signifikan antara kadar serum IL-6 pada kelompok obesitas dan non obesitas ($p = 0,000$) dimana rerata kadar IL-6 pada kelompok obesitas lebih tinggi dibandingkan non obesitas. Tidak terdapat perbedaan yang signifikan densitas massa tulang pada kedua kelompok ($p = 0.054$). Korelasi signifikan ditemukan antara indeks massa tubuh dengan kadar serum IL-6 ($p=0.000$; $r =0.669$). Tidak ditemukan korelasi yang signifikan antara indeks massa tubuh dengan densitas massa tulang ($p=0.203$; $r = -0.167$) serta IL-6 dengan densitas massa tulang ($p=0,438$; $r = -0.102$)

Kesimpulan: Terdapat korelasi yang signifikan antara indeks massa tubuh dengan kadar serum IL-6. Tidak terdapat korelasi yang signifikan antara indeks massa tubuh dengan densitas massa tulang dan kadar serum IL-6 dengan densitas massa tulang

Kata kunci: Indeks Massa Tubuh, Kadar Interleukin-6, densitas massa tulang, *Dual Energy X-Ray Absorptiometry*

LATAR BELAKANG

Titik puncak massa tulang adalah jumlah maksimum kandungan massa tulang seluruh tubuh yang dicapai selama kehidupan seseorang. Sekitar seperempat dari titik puncak massa tulang setiap individu tercapai sekitar 90% pada usia 18 tahun^{1,2}. Kepadatan massa tulang rendah pada wanita masa subur dapat terjadi akibat kegagalan untuk mencapai titik puncak massa tulang (*Peak Bone Mass*)

Massa tulang ditentukan oleh faktor genetik selama masa remaja hingga usia sekitar 30 tahun³. Diantara variabel antropometri, indeks massa tubuh (IMT) rendah dan berat badan rendah juga saling berkaitan dengan terjadinya osteoporosis. Sebuah penelitian yang dilakukan oleh *Iqbal et al*, *Body massa index* (BMI) rendah merupakan indikator yang baik untuk rujukan wanita kurang dari 60 tahun dalam pengukuran *bone mineral density* (BMD)⁴. Kepadatan massa tulang yang rendah pada wanita usia subur dapat meningkatkan risiko fraktur pascamenopause.^{5,6} Penelitian yang dilakukan oleh *Naz et al* menjelaskan bahwa sekitar 14.3% wanita usia kurang dari 45 tahun di Iran mengalami osteoporosis diantaranya disebabkan faktor seperti tingkat pendidikan, riwayat patah tulang, riwayat penyakit (rheumatoid arthritis, diabetes, tekanan darah tinggi), nilai graviditas dan lama menyusui. Penelitian yang dilakukan oleh *Mahran et al* pada wanita usia 20 – 50 tahun di Mesir menunjukkan 31.8% diantaranya mengalami penurunan densitas massa tulang secara signifikan dipengaruhi oleh peningkatan durasi penggunaan depomedroxy progesteron asetat (DMPA), asupan kalsium rendah, IMT rendah dan peningkatan durasi jarak reproduksi.⁷

Obesitas adalah kondisi berlebihnya jaringan adiposa dalam tubuh. Kondisi tersebut merupakan salah satu masalah kesehatan yang menjadi perhatian di Indonesia karena jumlahnya yang terus meningkat tiap tahunnya⁸. Status gizi obesitas dapat ditentukan dengan perhitungan Indeks Massa Tubuh (IMT). *World Health Organization* (WHO) menetapkan

standar IMT untuk wilayah Asia Pasifik yaitu seseorang tergolong obesitas bila memiliki IMT lebih dari 25 kg/m² ⁹. Obesitas merupakan salah satu faktor yang mempengaruhi kepadatan massa tulang seseorang. Hasil studi meta-analisis menunjukkan bahwa tingginya risiko fraktur pada pelvis memiliki hubungan yang signifikan dengan obesitas sentral ¹⁰. Kondisi obesitas ditandai dengan adanya peningkatan jumlah lemak visceral yang dapat memicu terjadinya reaksi inflamasi. Jaringan adiposa visceral yang melepaskan sitokin inflamasi seperti TNF- α , Interleukin 1 (IL-1) dan Interleukin 6 (IL-6) dapat meningkatkan proses reabsorpsi dan menekan proses pembentukan pada tulang.^{11,12}

Pemeriksaan densitas massa tulang dengan menggunakan *Dual energy X-ray Absorptiometry* (DXA) adalah teknik pemeriksaan banyak dipakai secara luas di seluruh dunia untuk mendiagnosis osteoporosis. Dual energy x-ray absorptiometry (DXA) sering digunakan untuk menilai kepadatan tulang sebagai bagian dari assesment kualitas tulang. DXA ditetapkan sebagai baku emas (gold standard) untuk pengukuran BMD tulang-tulang sentral (aksial) tubuh, yang meliputi ruas-ruas tulang belakang (vertebra lumbal) dan tulang pangkal paha (femur), maupun tulang-tulang perifer (tepi), seperti tulang-tulang lengan bawah (radius dan ulna) ¹³.

Adanya peningkatan reaksi inflamasi kronis yang dipicu dari kondisi obesitas berkaitan dengan risiko kehilangan kepadatan massa tulang sistemik osteoporosis dan peningkatan risiko fraktur nontraumatik. Dalam konteks ini, kerusakan patogen pada tulang dimediasi oleh interaksi sel inflamasi, sitokin, dan sel tulang. Kehilangan densitas tulang secara umum berhubungan dengan peningkatan aktivitas osteoklas yang dimediasi oleh sitokin inflamasi, seperti faktor nekrosis tumor (TNF), interleukin-1 (IL-1), dan IL-6, melalui RANKL/RANK/ sistem osteoprotegerin. Studi epidemiologi tentang hubungan antara biomarker inflamasi dan densitas massa tulang telah memberikan hasil yang tidak konsisten atau bahkan bertentangan.

Hubungan antara indeks massa tubuh dan IL-6 dengan BMD khususnya pada wanita usia reproduksi masih sangat terbatas.^{3,4}

METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan analitik observasional dengan desain belah lintang (cross-sectional) dilaksanakan pada bulan Januari-maret 2022. Pemeriksaan laboratorium dilakukan di RS Nasional Diponegoro Semarang dan Laboratorium GAKY FK UNDIP. Pemeriksaan densitas massa tulang dilakukan di Semarang Medical center (SMC) Telogorejo. Penelitian ini telah mendapatkan ijin dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan (KEPK) Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang dengan nomor surat : 07 / EC / KEPK / FK-UNDIP/I/2022.

Populasi sampel penelitian ini adalah wanita usia 25-45 tahun yang bersedia untuk berpartisipasi dengan menandatangani *inform concern* dan suhu tubuh normal (36,5–37,5°C),. Kriteria eksklusi adalah perempuan hamil, spesimen darah hemolisis, konsumsi vitamin D, penyakit jantung, diabetes melitus, dan memiliki kelainan darah.

Responden akan dikelompokkan menjadi 2 kelompok yaitu kelompok Obesitas dan Non Obesitas berdasarkan hasil pengukuran Indeks massa tubuh. Setelah itu, responden diminta untuk menandatangani Informed Consent, melakukan pengisian kuesioner lalu dilakukan pengambilan darah dan pemeriksaan kepadatan tulang. Kadar serum IL-6 responden diuji menggunakan metode *enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA)* dan pemeriksaan densitas massa tulang dilakukan dengan menggunakan *Dual energy x-ray absorptiometry (DXA)* berupa *GE Lunar Prodigy Advance Bone Densitometer*

Data yang terkumpul dianalisa menggunakan perangkat lunak. Uji normalitas dengan menggunakan Shapiro-Wilk. Analisis tiga kelompok dilakukan menggunakan Kruskal Wallis test dan korelasi menggunakan Rank Spearman.

HASIL PENELITIAN

Pada penelitian ini, rentang usia dari total 60 responden wanita usia reproduksi adalah sebanyak 22 orang (36,7%) ada di rentang usia 25-30 tahun lalu proporsi terbanyak 34 responden (56,7%) berada pada rentang usia 31-40 tahun dan sisanya 4 responden (6,7%) berada pada rentang usia 41-45 tahun.

Untuk klasifikasi IMT, dari 60 responden yang memiliki IMT dengan kategori normal adalah sejumlah 30 responden (50%), sebanyak 17 responden (28,3 %) memiliki IMT kategori Obesitas I, sebanyak 13 responden (21,3%) ada dalam kategori Obesitas II. Responden yang memiliki kadar IL-6 tinggi yaitu > 4 pg/ml sebanyak 55 responden (91,7%) dan hanya 5 responden (8,3 %) yang memiliki kadar IL-6 normal. Responden pada kelompok obesitas yang memiliki kadar IL-6 tinggi yaitu > 4 pg/ml sebanyak 29 responden (96,7%) dan IL 6 normal hanya 1 responden (3,3 %). Responden yang memiliki BMD normal (z score ≥ -2) sebanyak 29 orang atau jumlahnya 96,7 % BMD dibawah nilai normal (z score < -2) yaitu sebanyak 1 orang 3,3 %.

Pada kelompok Non-Obesitas yang memiliki kadar IL-6 tinggi yaitu > 4 pg/ml sebanyak 20 responden (66,7%) dan 10 responden yang memiliki kadar IL-6 normal. Responden yang memiliki BMD normal (z score ≥ -2) pada kelompok ini yaitu sebanyak 30 dan tidak ada responden BMD dibawah nilai normal (z score < -2). Uji beda non parametrik Kolmogorov Smirnov menunjukkan hasil bahwa terdapat perbedaan yang signifikan antara IMT dan IL-6 pada kelompok obesitas dan non obesitas sedangkan untuk usia dan BMD tidak ada perbedaan yang signifikan.

Tabel 1. Karakteristik subjek penelitian

<i>Parameter</i>	<i>Jumlah (%)</i>	<i>Median (Min-Max)</i>
Usia :		33 (25-45)
25 - 30	22 (36,7%)	
31 - 40	34 (56,7%)	
41 - 45	4 (6,7%)	
IMT:		24.75 (18.5-45.9)
Normal (18,5-22,9 kg/m ²)	30 (50 %)	
Obesitas I (25,0-29.9 kg/m ²)	17 (28,3%)	
Obesitas II (>30.0 kg/m ²)	13 (21,3,3%)	
IL-6 :		8.25 (0.40-122.90)
> 4 pg/ml	55 (91,7%)	
≤ 4 pg/ml	5 (8,3%)	
BMD :		0.45 (-7.2-3.0)
Normal (-2 SD – 2 SD)	59 (96,7%)	
Rendah (< -2 SD)	1 (3,3 %)	

Tabel 2. Karakteristik Usia, IMT dan IL-6 dan BMD Subjek Penelitian

Variabel	Non Obesitas Mean ± SD (n=30)	Obesitas Mean ± SD (n=30)	P value
Umur	31.89 ± 4.90	33.35 ± 5.12	0.594
IL-6	12.67 ± 22.3	28.71 ± 27.5	0.000*
BMD	0.42± 1.64	0.65 ± 0.8	0.054

*Uji beda Non Parametrik signifikan (p<0.05)

Hasil Uji Rank Spearman yang tertulis dalam Tabel. 10 menunjukkan bahwa terdapat hubungan yang signifikan (p=0.000 ; r = 0.699) antara indeks massa tubuh dengan kadar IL-6. Korelasi antara IMT dengan IL-6 bersifat positif dan memiliki kekuatan korelasi yang kuat.

Hubungan yang tidak signifikan (p=0.203 ; r = -0.167) antara indeks massa tubuh dengan BMD menunjukkan arah korelasi negatif. Hubungan tidak signifikan (p=0,438 ; r = -0.102) antara IL-6 dengan BMD juga menunjukkan arah korelasi negatif pula.

Tabel 3. Hasil Korelasi Rank-Spearman IMT, IL-6, dan BMD

Parameter	IL-6	
	r	P
IMT	0.699	0.000*

Parameter	BMD	
	r	P
IMT	-0.167	0.203
IL-6	-0.102	0.438

*Uji Spearman menunjukkan hasil yang signifikan

DISKUSI

Hasil uji korelasi Spearman antara IMT dengan kadar serum interleukin 6 menunjukkan bahwa terdapat hubungan signifikan dengan korelasi positif antara IMT subjek dengan kadar IL-6 ($p = 0.000$; $r = 0.699$). Obesitas merupakan suatu kondisi dimana terjadi penumpukan jaringan lemak di dalam tubuh akibat terjadinya keseimbangan energi positif.¹⁴ Obesitas akan memicu terjadinya reaksi inflamasi sistemik kronis derajat rendah yang disebut sebagai inflamasi metabolik atau meta-inflamasi dimana sel imun khususnya monosit akan teraktivasi dan menginfiltrasi jaringan lemak serta berdiferensiasi menjadi *adipose tissue macrophages* (ATMs). Adipokin serum akan meningkat seiring terjadinya peningkatan masa lemak terutama lemak viseral. Sitokin pro inflamasi merupakan salah satu adipokin yang diproduksi oleh sel adiposit yaitu IL-6, IL-1 β dan TNF- α .^{15,16} Hasil dari penelitian ini menunjukkan hasil yang sama dengan teori sebelumnya dimana kadar serum IL-6 pada kelompok subjek yang mengalami obesitas memiliki rerata yang lebih tinggi yaitu 28.71 ± 27.5 dan untuk kelompok non obesitas yaitu 12.67 ± 22.3 . Dapat terlihat dari hasil penelitian ini, bahwa rerata kadar serum IL-6 pada kelompok obesitas hampir dua kali lipat lebih tinggi dibandingkan dari rerata kadar serum IL-6 pada kelompok non obesitas.

Menurut penelitian dari Khaodhiar *et al.* menunjukkan bahwa kadar serum TNF- α dan IL-6 lebih tinggi pada kelompok obesitas dibandingkan dengan kelompok kontrol.¹⁷ Penelitian dari El Mikkawy *et. Al* juga menunjukkan terdapat korelasi positif yang signifikan antara kadar

IL-6 dengan IMT pada subyek obesitas grade III serta kadar serum IL-6 lebih tinggi pada subyek yang obesitas dibandingkan dengan subyek yang sehat. Kadar serum IL-6 dalam darah dapat menunjukkan adanya proses inflamasi sistemik dan kronik yang berkembang seiring dengan derajat obesitas.^{17,18}

Pada penelitian ini, hasil uji korelasi Spearman menunjukkan hubungan yang tidak signifikan antara kadar IMT dengan BMD ($p= 0.203$; $r = - 0.167$). Hubungan yang tidak signifikan ini kemungkinan disebabkan IMT tidak dapat menggambarkan presentase total lemak tubuh baik itu lemak viseral dan subkutan karena lemak viseral yang dapat mempengaruhi kepadatan tulang. Hasil BMD dalam penelitian ini juga menunjukkan bahwa kepadatan tulang sebagian besar responden (99%) termasuk dalam kategori baik sehingga memang korelasi antara kedua variabel hasilnya tidak signifikan. Korelasi antara obesitas yang diukur dengan menggunakan IMT dengan kepadatan tulang yang diukur melalui BMD masih menjadi perdebatan.

Hasil uji korelasi rank Spearman menunjukkan hubungan yang tidak signifikan antara kadar serum interleukin 6 dengan dengan densitas massa tulang ($p=0,483$; $r= -0,102$). Hubungan yang tidak signifikan ini bisa terjadi karena mekanisme yang menjelaskan hubungan antara kadar serum interleukin 6 dan densitas massa tulang masih belum dipahami secara jelas. Peningkatan serum interleukin 6 dapat terjadi pada menstruasi, spermatogenesis, kanker dan penyakit seperti multiple sclerosis, alzheimer, rheumatoid arthritis, castleman disease, anemia, IBD dan asma. Interleukin 6 juga berperan penting dalam metabolisme tulang melalui induksi aktivitas osteoklastogenesis dan osteoklas¹⁹.

Sitokin inflamasi seperti interleukin 6 dapat memodulasi homeostasis tulang dan diferensiasi osteoklas dimana pensinyalan IL-6/sIL-6R juga dapat mengurangi kemampuan osteoblas untuk mineralisasi tulang sehingga interleukin 6 telah terbukti memiliki efek anti-

osteogenik dan pro-osteoklastik yang mengarah pada pengeroposan tulang.^{20,21} Korelasi negatif antara sitokin inflamasi dan kepadatan tulang pada wanita ditunjukkan dalam studi yang dilakukan oleh *Jeedigunta, et al* pada tahun 2020 yang menunjukkan bahwa ketiga parameter inflamasi yaitu hs CRP, IL-6 dan TNF memiliki kadar yang lebih tinggi pada kelompok dengan osteoporosis yang diketahui melalui pemeriksaan BMD. Ketiganya dapat memicu proses resorpsi tulang sehingga terjadi peningkatan *turnover* tulang dan penurunan BMD, akan tetapi mekanismenya masih belum terlalu jelas. Riwayat keluarga dengan osteoporosis mungkin dapat menjadi salah satu pendukung teori predisposisi genetik pada osteoporosis.¹⁵ Konsentrasi serum interleukin 6 akan meningkat seiring bertambahnya usia, semakin tua usia biologis dan status post menopause dini wanita secara signifikan dan independen berhubungan dengan kadar serum interleukin 6 yang lebih tinggi akan tetapi mekanisme metabolik yang mendasari peningkatan IL-6 terkait usia masih perlu diteliti lebih lanjut.²²

Keterbatasan penelitian ini adalah jumlah responden yang terbatas dan penggunaan indeks massa tubuh sebagai indikator obesitas dimana tidak bisa membedakan lemak superfisial dan lemak visceral.

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan dapat disimpulkan terdapat korelasi yang signifikan antara indeks massa tubuh dengan kadar serum IL-6. Kondisi obesitas dimana terjadi kenaikan masa lemak di dalam tubuh sehingga memicu terjadinya reaksi inflamasi kronis yang ditandai dengan peningkatan produksi IL-6 sebagai sitokin pro inflamasi. Tidak terdapat korelasi yang signifikan antara indeks massa tubuh dengan densitas massa tulang dan kadar serum IL-6 dengan densitas massa tulang pada wanita usia reproduksi

DAFTAR PUSTAKA

1. Mahran DG, Hussein M, Farouk O. Bone mineral density among reproductive age women in rural Upper Egypt. *J Public Heal.* 2012;20(4):453-460. doi:10.1007/s10389-011-0469-4
2. Kranioti EF, Bonicelli A, García-Donas JG. <p>Bone-mineral density: clinical significance, methods of quantification and forensic applications</p>. *Res Reports Forensic Med Sci.* 2019;Volume 9:9-21. doi:10.2147/rfms.s164933
3. Méndez-Gallegos E, Caire-Juvera G, Astiazarán-García H, Méndez-Estrada RO. Comparison of Measurements of Bone Mineral Density in Young and Middle-Aged Adult Women in Relation to Dietary, Anthropometric and Reproductive Variables. *Nutrients.* 2018;10(11). doi:10.3390/NU10111669
4. Fawzy T, Muttappallymyalil J, Sreedharan J, et al. Association between Body Mass Index and Bone Mineral Density in Patients Referred for Dual-Energy X-Ray Absorptiometry Scan in Ajman, UAE. *J Osteoporos.* 2011;2011:1-4. doi:10.4061/2011/876309
5. Batur P, Joy S. Bone mineral density in the reproductive-age woman: Effects of medications, pregnancy, lactation, and exercise. In: *Clinical Reviews in Bone and Mineral Metabolism.* Vol 3. ; 2005:103-113. doi:10.1385/BMM:3:2:103
6. Sheu A, Diamond T. Bone mineral density: Testing for osteoporosis. *Aust Prescr.* 2016;39(2):35-39. doi:10.18773/austprescr.2016.020
7. Naz MSG, Ozgoli G, Aghdashi MA, Salmani F. Prevalence and Risk Factors of Osteoporosis in Women Referring to the Bone Densitometry Academic Center in Urmia, Iran. *Glob J Health Sci.* 2016;8(7):135. doi:10.5539/GJHS.V8N7P135
8. Nelms M, Sucher KP, Lacey K. Nutrition Therapy : Disease and Disorder Energy Imbalance. In: *Nutrition Therapy and Pathophysiology.* Third Edit. Boston: Cengage Learning; 2016. p. 250–86.
9. World Health Organisation Western Pasific Region. *The Asia-Pasific Perspective : Redefining Obesity and Its Treatment.* Sydney: Health Communications Australia; 2000. p. 15–21.
10. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan. Hasil Utama RISKESDAS 2018. 2018.
11. Sadeghi O, Saneei P, Nasiri M, Larijani B, Esmailzadeh A. Abdominal Obesity and Risk of Hip Fracture : A Systematic Review and Meta-Analysis of Prospective Studies. *Adv Nutr.* 2017;8(15):728–38.
12. Filip R, Radzki RP, Bieńko M. Novel insights into the relationship between nonalcoholic fatty liver disease and osteoporosis. *Clin Interv Aging.* 2018;13:1879–91.
13. WHO, Searo. Guidelines for their generation, interpretation and analysis for global monitoring. Published online 2006.
14. Salamat MR, Salamat AH, Abedi I, Janghorbani M. Relationship between weight, body mass index, and bone mineral density in men referred for dual-energy X-ray absorptiometry scan in Isfahan, Iran. *J Osteoporos* 2013;2013:205963.
15. Yasovanthi Jeedigunta, Shehnaz Sultana, Rajender Rao Kalashikam, Raghunath

- Manchala. Systemic Inflammation: A Risk Factor for Osteoporosis in Pre- and Postmenopausal Women. *Journal of Women's Health and Development* 3 (2020): 423-431.
16. Sindhu S, Thomas R, Shihab P, Sriraman D, Behbehani K, Ahmad R. Obesity Is a Positive Modulator of IL-6R and IL-6 Expression in the Subcutaneous Adipose Tissue: Significance for Metabolic Inflammation. *PLOS ONE*. 2015 Jul 22;10(7):e0133494.
 17. Khaodhiar L, Ling PR, Blackburn GL, Bistrrian BR. Serum Levels of Interleukin-6 and C-Reactive Protein Correlate With Body Mass Index Across the Broad Range of Obesity. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. 2004;28(6):410–5.
 18. El-Mikkawy DME, EL-Sadek MA, EL-Badawy MA, Samaha D. Circulating level of interleukin-6 in relation to body mass indices and lipid profile in Egyptian adults with overweight and obesity. *Egyptian Rheumatology and Rehabilitation*. 2020 Jun 9;47(1):7.
 19. Kaur S, Bansal Y, Kumar R, Bansal G. A panoramic review of IL-6: Structure, pathophysiological roles and inhibitors. *Bioorg Med Chem*. 2020;28(5):115327. doi:10.1016/J.BMC.2020.115327
 20. Harmer D, Falank C, Reagan MR. Interleukin-6 Interweaves the Bone Marrow Microenvironment, Bone Loss, and Multiple Myeloma. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;0(JAN):788. doi:10.3389/FENDO.2018.00788
 21. Li X, Zhou Z, Zhang Y, Yang H. IL-6 Contributes to the Defective Osteogenesis of Bone Marrow Stromal Cells from the Vertebral Body of the Glucocorticoid-Induced Osteoporotic Mouse. *PLoS One*. 2016;11(4):e0154677. doi:10.1371/JOURNAL.PONE.0154677
 22. Scheidt-Nave C, Bismar H, Leidig-Bruckner G, et al. Serum Interleukin 6 Is a Major Predictor of Bone Loss in Women Specific to the First Decade Past Menopause. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(5):2032-2042. doi:10.1210/JCEM.86.5.7445