



## Exerkines and Blood Flow Restriction Training in Aging: Cellular and Molecular Pathways: Narrative Review

Elham Shakoor<sup>1</sup> , Ahmad Mehrez<sup>2</sup> 

1. Department of Exercise Physiology. Faculty of Sport Sciences. Alzahra University. Tehran, Iran.. E-mail: [eli\\_shakoor@yahoo.com](mailto:eli_shakoor@yahoo.com)
2. Assistant Professor at the Faculty of Sport Education, Tishreen University, Lattakia, Syria. E-mail: [mehrez.ahmad@hotmail.com](mailto:mehrez.ahmad@hotmail.com)

Received: 11 February 2026 ; Received: 14 April 2026 ; Accepted: 20 April 2026

### ABSTRACT

**Introduction:** Population ageing is associated with increased disability, multimorbidity, and decline in skeletal muscle mass and function. Chronic low-grade inflammation, mitochondrial dysfunction, and anabolic resistance in older adults impair the body's response to physical activity. Among these, exerkines – exercise-responsive circulatory factors – play a key role in regulating interorgan communication and physiological adaptations. However, the effect of blood flow restriction (BFR) training as a low-load, safe method on the exerkine network in the older population remains poorly understood. This narrative review aimed to investigate the cellular and molecular mechanisms of BFR-induced exerkine modulation in ageing.

**Conclusion:** High-load resistance training remains the most effective non-pharmacological strategy for preventing sarcopenia; however, joint pain, osteoarthritis, frailty, and limited access often reduce adherence in older adults. Low-load BFR training (20–40% of one-repetition maximum) induces local hypoxia and metabolic stress, thereby activating key signalling pathways such as AMPK, mTORC1, and PGC-1 $\alpha$ , and produces anabolic and metabolic adaptations similar to heavy training without imposing significant mechanical stress on joints. Human evidence indicates that BFR improves muscle strength and functional performance in older adults and modulates selected exerkines, particularly myokines and exercise-responsive cytokines, although evidence for other exerkine families (e.g., adipokines, hepatokines, extracellular vesicles) remains limited. When appropriately prescribed and monitored (personalised cuff pressure at 40–80% of arterial occlusion pressure), BFR appears to be a feasible and promising strategy for preserving muscle function in ageing populations. Nevertheless, well-designed randomised controlled trials, especially in older women, are required to standardise protocols and clarify exerkine-mediated mechanisms underlying its long-term benefits.

**Keywords:** *Exerkines, Blood Flow Restriction, Ageing, Sarcopenia, Resistance Training, Myokines.*

**Cite this article:** Shakoor E. & Mehrez, A. (2026). Exerkines and Blood Flow Restriction Training in Aging: Cellular and Molecular Pathways : Narrative Review, 2 (1), 1-18. DOI: 10.22059/jhae.2026.410735.1032

**Copyright © 2025:** Journal of Healthy Ageing and Exercise. This open-access article is available under the [Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 \(CC BY-NC 4.0\)](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/) International License, which allows for the copying and redistribution of the material only for noncommercial purposes, provided that the original work is properly cited.

**Publisher:** University of Tehran Press.

## Extended Abstract

### Introduction

Population ageing is a defining demographic trend of the 21st century, directly linked to rising disability, multimorbidity, and healthcare expenditures. Among the most consequential consequences of aging is the progressive decline in skeletal muscle mass, strength, and quality—a condition now recognised clinically as sarcopenia. In older adults, particularly postmenopausal women, this process is accelerated by a convergence of biological mechanisms: chronic low-grade inflammation (“inflammaging”), mitochondrial dysfunction, anabolic resistance to dietary protein and exercise, and altered hormonal milieus including oestrogen withdrawal. These changes not only impair mobility and increase fall risk but also compromise metabolic health and independence.

Conventional high-load resistance training remains the gold standard non-pharmacological intervention to counteract sarcopenia. However, many older individuals face barriers such as joint pain (osteoarthritis), cardiovascular limitations, fear of injury, and poor adherence. This gap has fuelled interest in low-load alternatives that can mimic the molecular benefits of heavy exercise without excessive mechanical stress. One such strategy is blood flow restriction (BFR) training, which combines low-intensity exercise (typically 20–40% of one-repetition maximum) with partial vascular occlusion using a pneumatic cuff. This creates a unique microenvironment of local hypoxia and metabolic stress—characterised by lactate accumulation, hydrogen ion buildup, and depletion of phosphocreatine—which potently stimulates anabolic and adaptive signalling pathways.

The systemic effects of exercise are increasingly understood through the lens of “exerkines”: a heterogeneous family of signalling molecules (peptides, metabolites, lipids, extracellular vesicles, and non-coding RNAs) released from various tissues during and after physical activity. Exerkines mediate interorgan crosstalk, linking muscle, liver, adipose tissue, bone, brain, and the cardiovascular system. In the context of ageing, the exerkine network is often dysregulated, contributing to inflammation, insulin resistance, and impaired muscle regeneration. Whether BFR training—despite its low mechanical load—can favourably remodel this network in older adults remains incompletely synthesised. This narrative review, guided by a systematic literature search, aims to provide a comprehensive overview of BFR-induced exerkine adaptations in ageing populations, highlight underlying cell signalling pathways, and identify critical knowledge gaps for future research.

The synthesised evidence reveals that BFR training in older adults robustly modulates multiple classes of exerkines, with distinct effects on anabolic, inflammatory, metabolic, and regenerative pathways.

Myokines—muscle-derived exerkines—show a consistent shift towards an anabolic profile. Irisin, follistatin, insulin-like growth factor-1 (IGF-1), and interleukin-15 are upregulated, whereas myostatin, a negative regulator of muscle growth, is suppressed. These changes are mechanistically linked to activation of AMP-activated protein kinase (AMPK), the PI3K/Akt/mTORC1 axis, and the transcriptional co-activator PGC-1 $\alpha$ , which together enhance protein synthesis, mitochondrial biogenesis, and fibre cross-sectional area. Importantly, these effects occur even with loads as low as 20–30% of one-repetition maximum, highlighting the potency of metabolic stress as an alternative to mechanical tension.

Immune-related exerkines (cytokines and chemokines) undergo a qualitative shift. While baseline chronic inflammation in ageing is associated with elevated tumour necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) and interleukin-6 (IL-6), BFR training induces an acute, transient rise in IL-6 followed by increased anti-inflammatory mediators such as IL-10 and IL-1 receptor antagonist. This pattern, mediated through JAK/STAT and NF- $\kappa$ B signalling, promotes lipolysis, glucose uptake, and resolution of low-grade inflammation. The dual role of muscle-derived IL-6 as a metabolic hormone is thus preserved under BFR, distinguishing it from the maladaptive elevation seen in chronic disease.

Adipokines, hepatokines, and osteokines are also favourably modulated. Adiponectin rises, while leptin and resistin decrease, correlating with improved insulin sensitivity and reduced adipose tissue inflammation. The hepatokine fibroblast growth factor 21 (FGF21) increases via AMPK/PGC-1 $\alpha$ , supporting hepatic fatty acid oxidation and metabolic flexibility. Among osteokines, osteocalcin levels tend to increase, promoting bone–muscle crosstalk, whereas sclerostin may decrease, potentially preserving bone mineral density.

Emerging exerkine categories include metabolite-derived molecules and extracellular vesicles (EVs).  $\beta$ -aminoisobutyric acid (BAIBA),  $\beta$ -hydroxybutyrate, and succinate are produced during BFR and act as endocrine-like regulators of energy expenditure and appetite. Furthermore, BFR alters the cargo of circulating EVs, enriching specific microRNAs (e.g., miR-21, miR-146a, miR-133, miR-206). These EVs can transfer regulatory signals to distant organs—liver, brain, endothelium—potentially explaining

systemic benefits such as improved cognitive function and vascular health. However, direct human evidence for these latter categories in older adults undergoing BFR remains extremely limited.

From a physiological standpoint, BFR creates local hypoxia and metabolite accumulation, activating hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ )/vascular endothelial growth factor (VEGF) for angiogenesis, AMPK for energy sensing, and PGC-1 $\alpha$  for mitochondrial quality control. Clinically, studies using personalised cuff pressures (40–80% of arterial occlusion pressure) and low-load BFR (2–3 sessions/week for 6–12 weeks) report significant improvements in muscle strength, appendicular lean mass, and functional mobility (e.g., Timed Up-and-Go, chair-stand test) compared to low-load exercise alone.

## Conclusion

Low-load resistance training combined with blood flow restriction effectively remodels the exerkin network in older adults, driving anabolic, anti-inflammatory, metabolic, and neurotrophic signalling through pathways (AMPK, mTOR, JAK/STAT, PGC-1 $\alpha$ ) that are otherwise blunted by ageing. This mechanistic evidence positions BFR as a feasible, low-risk alternative for sarcopenia and frailty, particularly for individuals intolerant to high-load exercise. Nevertheless, critical knowledge gaps persist: the dose-response relationship between cuff pressure/training volume and exerkin secretion is poorly defined; sex-specific responses (older men vs. postmenopausal women) remain unexplored; the functional significance of EV-miRNA and metabolite exerkins in human ageing requires dedicated investigation; and long-term randomised controlled trials with hard clinical endpoints (falls, hospitalisation, loss of mobility) are urgently needed. Future research should prioritise standardised BFR protocols, multi-omics profiling, and translation of molecular findings into personalised exercise prescription for older adults.

## Footnotes

**Funding:** This research was not financially supported by any organization.

**Authors' Contributions:** The authors made equal contributions to the design and writing of all sections of the manuscript.

**Conflict of Interest:** The authors declare that they have no conflicts of interest.



## اکسرکاین‌ها و تمرینات محدودیت جریان در سالمندی: مسیرهای سلولی-مولکولی: مرور روایتی

الهام شکور<sup>۱</sup>، احمد محرز<sup>۲</sup>

۱. نویسنده مسؤل، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه الزهرا (س)، تهران، ایران. رایانامه: [eli\\_shakoor@yahoo.com](mailto:eli_shakoor@yahoo.com)

۲. دکتری فیزیولوژی ورزشی، استادیار دانشکده تربیت بدنی، دانشگاه تشرین، لاذقیه، سوریه. رایانامه: [mehrez.ahmad@hotmail.com](mailto:mehrez.ahmad@hotmail.com)

دریافت: ۲۲ بهمن ۱۴۰۴؛ بازنگری: ۲۵ فروردین ۱۴۰۵؛ پذیرش: ۳۱ فروردین ۱۴۰۴

### چکیده

**مقدمه:** سالمندی با افزایش ناتوانی، چندبیماری، و افت توده و عملکرد عضلانی همراه است. التهاب خفیف مزمن، اختلال عملکرد میتوکندری، و مقاومت آنابولیک در سالمندی، پاسخ بافت‌ها به فعالیت بدنی را مختل می‌کند. در این میان، اکسرکاین‌ها (عوامل گردشی وابسته به ورزش) نقش کلیدی در تنظیم ارتباط بین‌اندامی و سازگاری‌های فیزیولوژیک ایفا می‌کنند. با این حال، تأثیر تمرین با محدودیت جریان خون (BFR) به عنوان یک روش با شدت پایین و ایمن بر شبکه اکسرکاین‌ها در جمعیت سالمند کمتر شناخته شده است. این مرور روایتی با هدف بررسی مکانیسم‌های سلولی-مولکولی اثر BFR بر اکسرکاین‌ها در سالمندی انجام شد.

**نتیجه گیری:** تمرینات مقاومتی با شدت بالا مؤثرترین راهکار غیردارویی برای پیشگیری از سارکوپنی هستند، اما درد مفاصل، آرتروز، شکنندگی و محدودیت دسترسی، پایبندی سالمندان را کاهش می‌دهد. تمرینات BFR با شدت پایین (۲۰-۴۰ درصد حداکثر تکرار بیشینه) با ایجاد هیپوکسی موضعی و استرس متابولیک، مسیرهای سیگنالینگ کلیدی مانند AMPK، mTORC1 و PGC-1 $\alpha$  را فعال کرده و بدون فشار مکانیکی قابل توجه بر مفاصل، سازگاری‌های آنابولیک و متابولیک مشابه تمرینات سنگین ایجاد می‌کند. شواهد انسانی نشان می‌دهد BFR قدرت و عملکرد عضلانی سالمندان را بهبود می‌بخشد و برخی اکسرکاین‌ها (به‌ویژه مایوکاین‌ها و سایتوکاین‌های وابسته به ورزش) را تعدیل می‌کند، هرچند شواهد برای سایر خانواده‌های اکسرکاین (مانند آدیپوکاین‌ها، هپاتوکاین‌ها و وزیکول‌های خارج‌سلولی) محدود است. در صورت تجویز و نظارت مناسب (فشار کاف شخصی‌سازی شده، ۴۰-۸۰ درصد فشار انسدادی شریانی)، BFR راهبردی عملی و امیدوارکننده برای حفظ عملکرد عضلانی در سالمندی به شمار می‌رود. با این وجود، کارآزمایی‌های تصادفی‌سازی شده با طراحی مناسب، به ویژه در زنان سالمند، برای استانداردسازی پروتکل‌ها و روشن‌سازی مکانیسم‌های وابسته به اکسرکاین در فواید بلندمدت BFR ضروری است.

**کلید واژه‌ها:** اکسرکاین‌ها، محدودیت جریان خون، سالمندی، سارکوپنی، تمرینات مقاومتی، مایوکاین‌ها.

استناد: شکور، الهام و محرز، احمد، (۱۴۰۵). اکسرکاین‌ها و تمرینات محدودیت جریان در سالمندی: مسیرهای سلولی-مولکولی: مرور روایتی. نشریه سالمندی سالم و ورزش، ۲ (۱)، ۱-۱۸.

DOI: 10.22059/jhae.2026.410735.1032

حق چاپ © ۱۴۰۴، نشریه سالمندی سالم و ورزش. این مقاله با دسترسی آزاد تحت مجوز بین‌المللی Creative Commons Attribution-Noncommercial 4.0 (CC BY-NC 4.0) منتشر شده است. این مجوز اجازه کپی و بازتوزیع مطالب را تنها برای مقاصد غیرتجاری می‌دهد، به شرطی که به اثر اصلی به درستی استناد شود. ناشر: انتشارات دانشگاه تهران.

## مقدمه

سالمندی جمعیت یکی از برجسته‌ترین روندهای جمعیتی قرن بیست‌ویکم است و به‌طور مستقیم با افزایش بار ناتوانی، افت عملکرد، چندبیماری و رشد هزینه‌های سلامت ارتباط دارد (۱،۲). گزارش‌های بین‌المللی نشان می‌دهد نسبت افراد ۶۰ سال و بالاتر از «۱ نفر از هر ۸ نفر» در سال‌های اخیر به «۱ نفر از هر ۶ نفر» تا سال ۲۰۳۰ افزایش می‌یابد و تا سال ۲۰۵۰ به حدود «۱ نفر از هر ۵ نفر» نزدیک می‌شود؛ روندی که هم‌زمان با افزایش تعداد سالمندان بسیار مسن ( $\leq 80$  سال) می‌تواند تقاضا برای خدمات سلامت، توان‌بخشی و زیرساخت‌های مراقبت در منزل/مراکز مراقبتی را به‌طور چشمگیری افزایش دهد (۱). این گذار جمعیتی در بسیاری از کشورها با پدیده «زنانه‌شدن سالمندی» همراه است؛ زیرا زنان به‌طور متوسط طول عمر بیشتری دارند و در نتیجه سهم بالاتری از گروه‌های سنی بالاتر را تشکیل می‌دهند، موضوعی که پیامدهای مهمی برای الگوی بیماری‌ها، نیازهای مراقبتی و طراحی خدمات حساس به جنسیت دارد (۳). در ایران نیز شواهد سیاستی و پژوهشی نشان می‌دهد آهنگ سالمندی رو به افزایش است و رشد جمعیت سالمند می‌تواند با افزایش نیاز به مراقبت‌های سلامت و حمایت اجتماعی، فشار قابل توجهی بر نظام سلامت، هزینه‌های مراقبت طولانی‌مدت و بار ناتوانی وارد کند (۴).

از دیدگاه بالینی، سالمندی در زنان صرفاً افزایش سن تقویمی نیست؛ بلکه گذار یائسگی با افت شدید استرادیول و تغییرات ترکیب بدنی (افزایش چربی احشایی، کاهش توده بدون چربی) همراه است و می‌تواند با تشدید التهاب درجه‌پایین، نفوذ چربی به عضله، اختلال عملکرد میتوکندری، کاهش ظرفیت بازسازی عضله (از جمله کاهش/اختلال فعالیت سلول‌های ماهواره‌ای) کاهش توده و قدرت عضلانی را تسریع کند و مسیر را به سمت سارکوپنی، شکنندگی و افت استقلال عملکردی هموار سازد (۵). در همین راستا، عضله اسکلتی به دلیل وجود گیرنده‌های استروژن ( $ER\alpha/ER\beta$ ) به تغییرات استروژنی حساس است و افت استروژن می‌تواند تعادل آنابولیک-کاتابولیک را به زیان حفظ و بازسازی پروتئین‌های عضلانی تغییر دهد و در کنار عوامل رفتاری (کم‌تحركی) و متابولیک (مقاومت به انسولین)، زمینه کاهش عملکرد عصبی-عضلانی و افزایش ریسک سقوط را تقویت کند (۵).

از سوی دیگر، سارکوپنی در تعریف‌های جدید صرفاً کاهش «کمیت» عضله نیست؛ بلکه یک بیماری عضلانی چندعاملی است که در آن کاهش قدرت عضلانی شاخص اصلی غربالگری/تشخیص بالینی تلقی می‌شود و ارزیابی «کمیت و کیفیت» عضله برای تأیید تشخیص توصیه می‌گردد (۶). بنابراین، افت کیفیت عضله که حاصل برهم‌کنش ویژگی‌های ساختاری/ترکیبی عضله (مانند نفوذ چربی و فیبروز) با مؤلفه‌های عملکردی (قدرت/توان نسبی به جرم عضله) است، می‌تواند توضیح دهد چرا در بسیاری از سالمندان، کاهش قدرت سریع‌تر و عمیق‌تر از کاهش توده عضلانی رخ می‌دهد (۷). هم‌زمان، بازآرایی واحدهای حرکتی، کاهش هدایت عصبی و تغییرات اتصال عصب-عضله از مکانیسم‌های کلیدی افت عملکرد عصبی-عضلانی در سالمندی هستند که به محدودیت در فعالیت‌های روزمره و کاهش استقلال عملکردی می‌انجامد (۷). علاوه بر این، «مقاومت آنابولیک» به‌عنوان یکی از مفاهیم محوری سالمندی عضله مطرح است؛ یعنی کاهش پاسخ سنتز پروتئین عضله به محرک‌های تغذیه‌ای و تمرینی، که می‌تواند روند تحلیل عملکردی را حتی با دریافت پروتئین/تحرک ناکافی تشدید کند (۸). از نظر پیامدهای بالینی، شواهد سطح بالا نشان می‌دهد سارکوپنی با افزایش معنادار خطر سقوط و شکستگی همراه است و این ارتباط عمدتاً مستقل از نوع تعریف سارکوپنی گزارش شده است (۹).

اگرچه تمرینات مقاومتی با شدت متوسط و بالا مؤثرترین مداخله غیردارویی برای مقابله با سارکوپنی است، اما درد مفصلی، آرتروز، شکنندگی و محدودیت دسترسی، پابندی سالمندان به تمرینات را کاهش می‌دهد. در دو دهه گذشته، تمرین با وزنه با شدت کم (۲۰ تا ۳۰ درصد یک تکرار بیشینه) همراه با محدودیت جریان خون<sup>۱</sup> (BFR) در عضله در حال تمرین، به‌عنوان جایگزینی ایمن و کارآمد مطرح شده است که می‌تواند بهبود قدرت و حجم عضلات در حد مشابه با تمرین با شدت بالا ایجاد کند (۱۰،۱۱).

با این حال، دلیل اصلی انتخاب BFR برای مطالعه بر روی سالمندان فقط هم‌ترازی با تمرین سنگین نیست؛ بلکه توانایی منحصربه‌فرد آن در فعال‌سازی مسیرهای سیگنالینگ وابسته به هیپوکسی موضعی و استرس متابولیک (افزایش لاکتات، تجمع یون‌های هیدروژن، کاهش انرژی) است. از طرف دیگر مکانیسم‌هایی که در سالمندی به‌طور طبیعی کاهش یافته‌اند می‌تواند بدون نیاز به بار مکانیکی بالا، مسیرهای آنابولیک مانند  $mTORC1$  و  $MAPK2$  را تحریک کرده و هم‌زمان التهاب مزمن درجه پایین را تعدیل کند (۱۲،۱۳). با وجود این مزایا، نقش BFR در تنظیم اکسراینها<sup>۳</sup> در بافت عضله اسکلتی سالمندان کمتر بررسی شده است و فقدان شواهد در مورد مسیرهای سلولی-مولکولی پایین دست آن، انگیزه اصلی پژوهش حاضر را تشکیل می‌دهد.

برای روشن‌تر شدن شکاف دانشی، اشاره به چند اکسراینها کلیدی در سالمندی ضروری است. اکسراینهاها مولکول‌های پیام‌رسانی هستند که در پاسخ به ورزش از بافت‌های مختلف (به‌ویژه عضله) ترشح شده و ارتباط بین‌بافتی را تنظیم می‌کنند (۱۴،۱۵). در میان آن‌ها، اینترلوکین ۶ عضلانی<sup>۴</sup> (IL-6) با اثر دوگانه خود (پیش‌التهابی در حالت مزمن و ضدالتهابی/متابولیک در پاسخ به ورزش حاد) نقش محوری در تنظیم اکسیداسیون چربی و حساسیت انسولینی دارد (۱۴). ایریسن<sup>۵</sup> مشتق از FNDC5<sup>۶</sup>، با القای قهوه‌ای شدن بافت چربی و بهبود سلامت عصبی، در برابر سارکوپنی و زوال شناختی محافظت ایجاد می‌کند (۱۶). میوستاتین<sup>۷</sup> به‌عنوان بازدارنده منفی رشد عضله، با افزایش سن بالا می‌رود و کاهش آن هدف مهم تمرینات مقاومتی است (۱۷). همچنین فاکتور نوروتروفیک مشتق از مغز<sup>۸</sup> (BDNF) و فاکتور رشد شبه‌انسولین-۱<sup>۹</sup> (IGF-1) به ترتیب در انعطاف‌پذیری عصبی و سنتز پروتئین عضلانی نقش دارند (۱۸،۱۹). با توجه به اینکه BFR با ایجاد هیپوکسی و استرس متابولیک می‌تواند بیان و ترشح این اکسراینها را تعدیل کند، بررسی و شناخت اکسراینهاها مهم در این زمینه و مسیرهای سیگنالینگ آنها در پاسخ به تمرینات BFR در سالمندی، موضوعی است که هنوز به‌طور سیستماتیک مرور نشده است.

بنابراین، با توجه به اینکه بخش قابل‌توجهی از مسیرهای منتهی به افت کیفیت عضله، مقاومت آنابولیک و افزایش خطر سقوط قابل‌تعدیل هستند، درک سازوکارهای مولکولی اثر فعالیت ورزشی با محدودیت جریان خون در سالمندی اهمیت ویژه‌ای پیدا می‌کند؛ یکی از چارچوب‌های کلیدی برای توضیح این اثرات سیستمیک و بین‌بافتی، مفهوم اکسراینهاها است. این مطالعه مروری روایتی با هدف بررسی مسیرهای سلولی و مولکولی اکسراینهاها درگیر در پاسخ به تمرینات با محدودیت جریان خون در سالمندان طراحی شده است.

## ۲. اکسراینهاها: تعریف، طبقه‌بندی، منبع ترشح و اهمیت در سالمندی

اکسراینهاها به مجموعه‌ای از «فاکتورهای هومورال/گردشی» گفته می‌شود که در پاسخ به یک جلسه فعالیت ورزشی یا تمرین بلند مدت در خون/مایعات بدن افزایش، کاهش یا از نظر ترکیب مولکولی تغییر می‌کنند و نقش کلیدی در ارتباط بین اندامی (عضله-کبد-چربی-استخوان-قلب-مغز-سیستم ایمنی) دارند. این فاکتورها فقط «پروتئین‌ها» نیستند؛ بلکه طیفی از پپتیدها/پروتئین‌ها، متابولیت‌ها، لیپیدها، RNA های آزاد، و وزیکول‌های خارج‌سلولی<sup>۱۰</sup> (EVs) را شامل می‌شوند و بخش مهمی از اثرات سیستمیک فعالیت ورزشی (ضدالتهابی، متابولیک، نوروتروفیک و...) را میانجی‌گری می‌کنند (۱۴،۱۵).

1. Mammalian Target Of Rapamycin C1
2. AMP-Activated Protein Kinase
3. Exerkines
4. Interleukin-6
5. Irisin
6. Fibronectin type III domain-containing protein 5
7. Myostatin
8. Brain-Derived Neurotrophic Factor
9. insulin-like growth factors-1
10. Extracellular Vesicles

از دیدگاه سالمندی، اهمیت اکسرکاین‌ها دوگانه است: ۱- سالمندی با التهاب مزمن خفیف<sup>۱</sup>، تغییر ترکیب بدن، اختلال عملکرد میتوکندری و کاهش انعطاف‌پذیری متابولیک همراه است و این‌ها می‌توانند «پروفایل اکسرکاین‌ها» و همچنین «پاسخ به فعالیت ورزش» را دگرگون کنند (۱۴، ۱۵). ۲- فعالیت ورزشی در سالمندان همچنان یک مداخله غیردارویی قدرتمند است، اما شدت/حجم/نوع تمرین و وضعیت پایه فرد (یائسگی، توده عضلانی، چاقی احشایی، داروها) تعیین می‌کند کدام اکسرکاین‌ها و با چه الگویی تغییر کنند (۱۴).

در مقالات مروری جدید، اکسرکاین‌ها معمولاً به چند خانواده بزرگ دیگر نیز تقسیم می‌شوند: ۱- اکسرکاین‌های پروتئینی/پپتیدی: شامل مایوکاین‌ها<sup>۲</sup>، آدیپوکاین‌ها<sup>۳</sup>، هپاتوکاین‌ها<sup>۴</sup>، اُستئوکاین‌ها<sup>۵</sup>، کاردیوکاین‌ها<sup>۶</sup>، نوروتروفین‌ها/نورواکسرکاین‌ها (۱۵). ۲- اکسرکاین‌های ایمنی: بسیاری از سایتوکاین‌ها/کمیکاین‌ها و میانجی‌های ضد/پروالتهابی که با فعالیت ورزشی تغییر می‌کنند در چارچوب اکسرکاین‌ها قرار می‌گیرند؛ اما باید توجه داشت «سایتوکاین» یک فاکتور مفهومی وسیع است و فقط بخشی از آن، در زمینه فعالیت ورزشی نقش اکسرکاینی پیدا می‌کند (۱۵، ۲۱). ۳- اکسرکاین‌های متابولیتی<sup>۷</sup>/لیپیدی: متابولیت‌های سیگنال‌دهنده مثل بتا-آمینوایزوبوتیرات<sup>۸</sup> (BAIBA)، لاکتات، و حتی متابولیت‌های جدیدتر مثل لاکتویل-فیل‌آلانین<sup>۹</sup> (Lac-Phe) که در پیام‌رسانی اشتها-چربی-مغز نقش دارند (۱۵). ۴- اکسرکاین‌های مبتنی بر EVs: اگزوزوم‌ها/میکرووزیکول‌ها که محموله‌ای از پروتئین‌ها و miRNA ها را بین بافت‌ها جابه‌جا می‌کنند و می‌توانند «پاسخ مولکولی فعالیت ورزشی» را به بافت‌های دور منتقل کنند (۱۵، ۲۲).

مطالعات نشان داده‌اند که بعضی از فاکتورها می‌توانند چندمنبعی باشند؛ مثلاً فاکتور رشد فیبروبلاستی<sup>۱۰</sup> (FGF21) عمدتاً هپاتوکاین است، اما در برخی زمینه‌ها به‌عنوان فاکتور مشتق از بافت‌های دیگر نیز گزارش می‌شود و پاسخ آن به فعالیت ورزشی می‌تواند به زمینه متابولیک (چاقی، مقاومت انسولینی، سن، وضعیت میتوکندری) وابسته باشد (۲۳). علاوه بر این، سیگنال‌دهی کلاسیک FGF21 معمولاً به کمپلکس گیرنده‌ای<sup>۱۱</sup> FGFR متکی است که «اختصاصیت بافتی» و شدت پاسخ پایین‌دستی را شکل می‌دهد (۲۴). در این مطالعه مرور روایتی در رابطه با مایوکاین‌ها، اکسرکاین‌های ایمنی (سایتوکاین/کمیکاین)، آدیپوکاین‌ها، هپاتوکاین‌ها، اُستئوکاین‌ها، کاردیوکاین‌ها، اکسرکاین‌های متابولیتی و EV و miRNA های وابسته به فعالیت ورزشی صحبت می‌شود که به شرح زیر می‌باشد (جدول ۱):

## ۱.۲. مایوکاین‌ها<sup>۱۲</sup>

مایوکاین‌ها ستون مفهوم اکسرکاین هستند، چون انقباض عضله یک «پیام بیوشیمیایی» تولید می‌کند که از طریق پروتئین‌ها/پپتیدها به بافت‌های دوردست می‌رسد (۱۵، ۲۱). نمونه کلاسیک، IL-6 عضلانی است که هنگام فعالیت ورزشی افزایش می‌یابد و از مسیرهای JAK/STAT<sup>۱۳</sup> و همچنین شبکه‌های تنظیم متابولیسم، به تنظیم برداشت گلوکز و اکسیداسیون چربی کمک می‌کند؛ به همین دلیل در مطالعات، نقش آن در «ارتباط متقابل عضله-کبد/چربی» برجسته است (۲۲). از انواع دیگر مایوکاین‌ها می‌توان به IL-15، آیریسین، مایوساتین، فولستاتین و مترنل<sup>۱۴</sup> و ... اشاره کرد. که هر کدام نقش مثبت و منفی در متابولیسم ایفا می‌کنند. علاوه بر این، طی فعالیت

1. Inflammaging
2. Myokines
3. Adipokines
4. Hepatokines
5. Osteokines
6. Cardiokines
7. Metabolite Exerkines
8.  $\beta$ -Aminoisobutyric Acid
9. Lactoyl-Phenylalanine
10. Fibroblast Growth Factor 21
11. Fibroblast Growth Factor Receptor
12. Myokines
13. Janus Kinase/Signal Transducer and Activator of Transcription
14. METRNL

ورزشی مسیرهای p38 MAPK<sup>۱</sup> در برخی زمینه‌ها و مسیرهای تنظیم‌کننده برنامه‌های اکسیداتیو مثل PGC-1 $\alpha$ <sup>۲</sup> فعال می‌شوند و یک بخش از سازگاری‌های میتوکندریایی و متابولیک عضله را توضیح می‌دهند (۲۱،۲۳). از سمت دیگر، پاسخ‌های متابولیک ناشی از انقباض معمولاً با فعال‌سازی AMPK گره خورده‌اند که در تنظیم سوخت‌وساز، اتوفاژی سازگاران و حساسیت به انسولین اهمیت دارد (۱۵). در سالمندی، به دلیل التهاب و افت کیفیت عضله و «کاهش انعطاف‌پذیری سیگنالینگ» هم «پروفایل پایه» مایوکاین‌ها و هم دامنه پاسخ آن‌ها به تمرین ممکن است تغییر کند؛ یعنی ممکن است برای رسیدن به همان سیگنال‌های پایین‌دستی (مثل AMPK/PGC-1 $\alpha$ ) نیاز به دوز تمرینی دقیق‌تر و پایدارتر باشد (۱۵،۲۰).

## ۲.۲. اکسیرکاین‌های ایمنی (سایتوکاین/کمی‌کاین)

در چارچوب اکسیرکاین‌ها، بسیاری از سایتوکاین‌ها مانند IL-6, IL-10, IL-1ra وقتی «وابسته به فعالیت ورزشی» تغییر کنند، یک اکسیرکاین محسوب می‌شوند؛ اما همان مولکول می‌تواند در زمینه بیماری/التهاب مزمن با زمینه فعالیت ورزشی معنای زیستی متفاوتی داشته باشد (۱۴،۱۵،۲۰). از نظر مسیرها، سایتوکاین‌های پاسخ به فعالیت ورزشی معمولاً به مسیرهای التهابی مثل NF- $\kappa$ B<sup>۳</sup> وابسته‌اند و فعالیت ورزشی می‌تواند از طریق تغییر تعادل سیگنالینگ، از فشار التهابی بکاهد یا آن را تعدیل کند. همچنین برخی پیام‌های سایتوکاینی از مسیر JAK/STAT منتقل می‌شوند و می‌توانند روی تعامل عضله-ایمنی و حتی رفتار متابولیک بافت‌ها اثر بگذارند (۱۵،۲۰،۲۲). مسئله مهم در سالمندی این است که زمینه التهابی پایه، بسیار بالا است و همین باعث می‌شود که سطح پایه NF- $\kappa$ B و شبکه‌های التهاب/متابولیسم متفاوت باشد؛ بنابراین پاسخ سایتوکاین‌های وابسته به فعالیت ورزشی ممکن است از نظر شدت، زمان‌بندی و حتی جهت، با جوان‌ترها متفاوت باشد (۱۴،۲۰).

## ۳.۲. آدیپوکاین‌ها

بافت چربی یک منبع اکسیرکاین است، چون ترشح آدیپوکاین‌هایی مانند آدیپونکتین، لپتین، اومنتین و... وضعیت متابولیک و التهابی بدن را شکل می‌دهد و فعالیت ورزشی می‌تواند این ترشح و اثرگذاری را تغییر دهد (۱۵،۲۱). در سطح مسیرها، پیام‌رسانی آدیپوکاین‌ها با شبکه‌های تنظیم انرژی و التهاب هم‌پوشانی دارد؛ از یک طرف مسیرهای مرتبط با AMPK در بهبود حساسیت انسولینی و اکسیداسیون چربی مهم‌اند و از طرف دیگر، محورهای التهابی مثل NF- $\kappa$ B می‌توانند در شرایط چربی احشایی بالا فعال‌تر باشند (۲۰،۲۱) به همین دلیل در سالمندی-به‌خصوص با افزایش چربی احشایی-پروفایل آدیپوکاین‌ها و برون‌ده التهابی/متابولیک چربی می‌تواند به سمت الگوی نامطلوب حرکت کند و در نتیجه، حتی پاسخ عضله به فعالیت ورزشی هم از طریق «ارتباط متقابل عضله-چربی» تعدیل شود (۲۰،۲۳).

## ۴.۲. هیپاتوکاین‌ها

کبد با هیپاتوکاین‌ها بخشی از تنظیم مرکزی متابولیسم را انجام می‌دهد و فعالیت ورزشی می‌تواند این محور را بازتنظیم کند (۱۵). یکی از هیپاتوکاین‌های پراچاع در مطالعات اخیر FGF21 است که در تنظیم سوخت‌وساز و پاسخ به استرس متابولیک و سازگاری‌های متابولیکی نقش دارد و در مطالعات مروری، تغییرات آن در پاسخ به فعالیت ورزشی مخصوصاً در زمینه اضافه‌وزن و چاقی بررسی شده است (۲۳). از نظر مسیر سلولی، FGF21 معمولاً از طریق گیرنده‌های FGF سیگنال دهی را آغاز می‌کند و به شبکه‌های تنظیم متابولیسم، اکسیداسیون چربی و انعطاف‌پذیری متابولیک متصل می‌شود (۲۴). در سالمندی که اختلالات متابولیک شایع‌تر است، سطح پایه و پاسخ هیپاتوکاین‌ها از جمله FGF21 می‌تواند موثر باشد؛ یعنی سن به‌تنهایی تعیین‌کننده نیست و وضعیت چربی، التهاب و فعالیت بدنی پاسخ را شکل می‌دهد (۱۵،۲۰،۲۳).

## ۵.۲. استئوکاین‌ها

1. p38 Mitogen-Activated Protein Kinase  
2. Peroxisomal Proliferator-Activated Receptor- $\Gamma$  Coactivator  
3. Nuclear Factor Kappa-light-chain-enhancer of Activated B Cells

استخوان هم یک بافت پیام‌رسان است و اُستئوکاین‌ها نشان می‌دهند چرا محور استخوان-عضله یک رابطه یک‌طرفه نیست (۱۵). نمونه برجسته، اُستئوکلسین است که به‌عنوان مولکولی با اثرات چنداندازی مطرح شده و می‌تواند روی عضله و متابولیسم اثر بگذارد؛ در برخی منابع، مسیرهای گیرنده‌ای مانند  $GPRC6A^1$  نیز به‌عنوان بخشی از این پیام‌رسانی مطرح شده‌اند (۲۵). از طرف دیگر، در بحث تنظیم استخوان و ارتباط با عضله، مسیر  $Wnt/\beta\text{-catenin}^2$  یکی از مسیرهای خیلی مهم است (برای مثال در زمینه مولکول‌هایی مانند اسکروستین و تنظیم ساخت/بازسازی استخوان) (۱۵). در سالمندی و به‌ویژه در زنان پس از یائسگی، تغییرات هورمونی و کاهش سلامت استخوان می‌تواند این محور را حساس‌تر کند؛ بنابراین بررسی اُستئوکاین‌ها کنار مایوکاین‌ها کمک می‌کند به درک این نکته که چرا در برخی سالمندان، افت عملکرد عضله و استخوان هم‌زمان پیش می‌رود (۱۵،۲۵).

## ۶.۲. کاردیوکاین‌ها

قلب فقط یک پمپ نیست؛ ناتیوریتیک پپتیدها مثل  $ANP^3$  و  $BNP^4$  مسیرهای پیام‌رسان هورمونی را فعال می‌کنند که حتی روی بافت چربی اثر می‌گذارد (۱۵). شواهد تجربی نشان داده‌اند ناتیوریتیک پپتیدها می‌توانند در آدیپوسیت‌ها مسیر  $PKG^6-NPR-A^5$  را فعال کنند و به‌طور پایین‌دستی از طریق  $p38\text{ MAPK}$  برنامه‌های مرتبط با ترموزن/قهوه‌ای شدن را تقویت کنند (۲۶). همچنین مطالعات سیگنالینگ نشان داده‌اند تقویت مسیرهای ناتیوریتیک پپتیدی در بافت چربی می‌تواند به‌عنوان یک ایده فیزیولوژیک/درمانی برای اثرات متابولیک مطرح باشد (۲۷). در سالمندی با توجه به افزایش بار بیماری‌های قلبی-عروقی و تغییرات عروقی-کاردیوکاین‌ها می‌تواند توضیح بدهند که چرا پاسخ متابولیک به فعالیت ورزشی در افراد مختلف متفاوت است و چرا «شبکه پیام‌رسانی چنداندازی» اهمیت دارد (۱۵،۲۶،۲۷).

## ۷.۲. اکسرکاین‌های متابولیتی

یکی از پیشرفت‌های مهم چندسال اخیر این است که متابولیت‌ها هم به‌عنوان اکسرکاین پذیرفته شده‌اند؛ یعنی مولکول‌هایی که قبلاً صرفاً «محصول جانبی» تصور می‌شدند، حالا نقش پیام‌رسان دارند (۱۵).  $BAIBA$  نمونه‌ای است که به‌عنوان متابولیت ترشح‌شونده از عضله در پاسخ به فعالیت ورزشی معرفی شده و در سطح مسیسلولی، به تنظیم برنامه‌های اکسیداسیون چربی و پاسخ‌های متابولیک (از جمله مسیرهای مرتبط با  $PPAR\alpha^7$ ) نسبت داده شده است (۲۸). در کنار آن،  $Lac\text{-Phe}$  ترکیبی که از اتصال لاکتات<sup>۸</sup> به آمینواسید فنیل‌آلانین<sup>۹</sup> ساخته می‌شود. به‌عنوان یک متابولیت «فعال شده با فعالیت ورزشی» معرفی شده که در مطالعه لی همکاران (۲۰۲۲) با نقش در سرکوب تغذیه/چاقی مطرح شده است (نکته مهم این است که این حوزه هنوز در حال رشد است و مکانیزم‌های دقیق گیرنده‌ای/مسیرهای پایین‌دستی در همه جمعیت‌ها کاملاً تثبیت نشده‌اند) (۲۹). در سالمندی، چون انعطاف‌پذیری متابولیک کاهش می‌یابد و تولید/پاک‌سازی متابولیت‌ها تغییر می‌کند، انتظار می‌رود تولید/اثرگذاری این اکسرکاین‌های متابولیتی هم تغییر کند و دقیقاً به همین دلیل، آن‌ها برای توضیح ناهمگونی پاسخ سالمندان به فعالیت ورزشی بسیار جذاب‌اند (۱۵،۲۰،۲۸،۲۹).

## ۸.۲. EV و miRNAها

EVها (به‌خصوص اگزوزوم‌ها) یک سطح پیشرفته‌تر از اکسرکاین‌ها هستند، چون به‌جای یک فاکتور، یک بسته چندمولکولی را منتقل می‌کنند (۱۵). شواهد انسانی نشان داده است فعالیت ورزشی می‌تواند ترکیب پروتئین EVهای در گردش را تغییر دهد و این EVها قادرند بار مولکولی خود را به بافت‌های هدف منتقل کنند؛ یعنی EVها واقعاً یک ابزار ارتباط بین‌بافتی هستند (۳۰). از دیدگاه مسیرهای سلولی،

1. G Protein-Coupled Receptor Family C Group 6 Member A
2. Wingless/Integrated/ Beta-Catenin
3. Atrial Natriuretic Peptide
4. Brain Natriuretic Peptide
5. Natriuretic Peptide Receptor A
6. Protein Kinase G
7. Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Alpha
8. lactate
9. phenylalanine

اهمیت EV ها در این است که محموله آن‌ها پروتئین miRNA می‌تواند شبکه‌های اصلی مثل NF- $\kappa$ B (التهاب)، AMPK (تنظیم انرژی)، و حتی مسیرهای مرتبط با سنتز پروتئین مانند mTORC1 را در بافت هدف تعدیل کند، البته جهت اثر به نوع محموله، بافت هدف و وضعیت پایه فرد وابسته است (۱۵،۳۰). در سالمندی، اگر بیوژنز EV ها یا کیفیت محموله آن‌ها تحت تأثیر التهاب قرار بگیرد، انتقال پیام در فعالیت ورزشی هم ممکن است دچار تغییر شود و احتمالاً این یک موضوع توضیحی مهم برای اختلاف پاسخ‌های تمرینی در سالمندان است (۲۰،۳۰).

جدول ۱. انواع اکسراکین‌ها، نمونه‌ها، بافت هدف و مسیرهای کلیدی

نوع اکسراکین	منبع غالب	چند نمونه شاخص	بافت های هدف	کارکردهای برجسته (سطح سیستمیک)	مسیرهای سلولی/مولکولی	نکته مهم در سالمندی
مایوکاین‌ها	عضله اسکلتی	IL-6 IL-15 ایریسین (FNDC5) مایوستاتین/ فولستاتین METRNL	کبد، مغز چربی استخوان سیستم ایمنی	تنظیم گلوکز/ لیپید، تنظیم برداشت گلوکز، اکسیداسیون چربی، سازگاری میتوکندری، ضدالتهاب وابسته به فعالیت ورزشی، سازگاری عضله-اندام‌ها	AMPK p38 MAPK JAK/STAT PGC-1 $\alpha$	کاهش توده/کیفیت عضله و التهاب می‌تواند الگوی ترشح و پاسخ را تغییر دهد (15,23).
اکسراکین های ایمنی	عضله ایمنی بافت های محیطی	IL-6 IL-10 IL-1ra ... و	کبد چربی سیستم عصبی ایمنی عروق	تنظیم التهاب و تعدیل پاسخ ایمنی پس از فعالیت ورزشی، تغییر ارتباط متقابل ایمنی-متابولیسم	NF- $\kappa$ B JAK/STAT مسیرهای ضدالتهابی	در سالمندی زمینه التهابی پایه بالاتر است و می‌تواند سیگنال‌دهی را به سمت پاسخ‌های متفاوت سوق دهد (15,20).
آدیپوکاین‌ها	بافت چربی	آدیپونکتین لپتین اومنتین Resistin ... و	عضله کبد مغز عروق	حساسیت به انسولین، تعادل انرژی، التهاب متابولیک، تعادل عضله-چربی	AMPK NF- $\kappa$ B مسیرهای لپتین-STAT	چاقی احشایی و تغییرات پس از یائسگی می‌تواند پروفایل آدیپوکاین را به سمت الگوی نامطلوب ببرد (15,21).
هیپاتوکاین‌ها	کبد	FGF21 ANGPTL4 فتوئین-A ... و	چربی عضله پانکراس مغز	تنظیم وخت‌وساز، پاسخ به استرس متابولیک، انعطاف پذیری متابولیک	FGFR/ $\beta$ -Klotho برای FGF21 مسیرهای وابسته به PPAR مسیرهای تنظیم اکسیداسیون چربی	در اختلالات متابولیک/سالمندی، سطح پایه و حساسیت به هیپاتوکاین‌ها ممکن است تغییر کند؛ پاسخ به فعالیت ورزشی متفاوت است (15,20,23,24).
آستوکاین‌ها	استخوان	آستئوکلینین کلوستین و ...	عضله پانکراس مغز چربی	محور استخوان-عضله/متابولیسم، هموستاز انرژی	گیرنده‌های وابسته به آستئوکلینین مثل Wnt/ $\beta$ -catenin GPRC6A اسکلروستین	افت سلامت استخوان و تغییرات هورمونی می‌تواند اکسراکین‌های استخوانی و اثراتشان را تعدیل کند (15,25).
کاردیوکاین‌ها	قلب	ANP BNP ناتریورتیک پپتیدها	چربی عروق کلیه	لیپولیز اثرات متابولیک سیستمیک	NPR-A در cGMP/PKG چربی می‌تواند مسیرهای ترموژنیک/لیپولیتیک را فعال کند، p38 MAPK	در سالمندی و بیماری‌های قلبی-عروقی، سطح پایه و پاسخ به فعالیت ورزشی ممکن است متفاوت باشد (15,26,27).
اکسراکین های متابولیتی	عضله کبد چربی	BAIBA Lac-Phe ... و	کبد چربی مغز	پیام‌رسانی متابولیک (چربی‌سوزی، اشتها، تعادل انرژی)	BAIBA/PPAR $\alpha$ در حال شناسایی مسیرهای Lac-Phe	سالمندی با کاهش انعطاف متابولیک همراه است و ممکن است تولید/اثر متابولیت‌های اکسراکینی را تغییر دهد (15,20,28,29)

EVs و miRNA	چند منبعی (عضله ایمنی اندوتلیوم)	اگزوزوم‌های حامل پروتئین‌ها و miRNAها مثلاً miRNAهای عضلانی	کبد چربی اندوتلیوم عضله	انتقال اطلاعات ژنتیکی / پروتئینی و تنظیم بیان ژن در بافت هدف	تنظیم بیان ژن تعدیل NF- $\kappa$ B / AMPK/ mTORC1 و ...	سالمندی می‌تواند کمیت/کیفی EVها و فاکتورهای مرتبط را تغییر دهد (15,20,30).
-------------	----------------------------------	-------------------------------------------------------------	-------------------------	--------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------

### ۳. تمرینات مقاومتی؛ ستون اصلی مداخله در سارکوپنی و افت عملکرد سالمندی

تمرینات مقاومتی از نظر بالینی و راهنماهای تخصصی، یکی از مؤثرترین مداخلات غیر دارویی برای مقابله با سارکوپنی، کاهش قدرت، و افت عملکرد در سالمندان است؛ چون همزمان روی سازگاری‌های عصبی-عضلانی (افزایش به کارگیری واحدهای حرکتی، بهبود هماهنگی و نرخ تولید نیرو) و سازگاری‌های عضلانی (افزایش سنتز پروتئین و مسیرهای هایپرتروفی) اثر می‌گذارد. در سطح سلولی، تحریک مکانیکی تمرین مقاومتی عمدتاً از طریق مسیرهای mTORC1/p70S6K و شبکه‌های MAPK و نیز تعامل با مسیرهای متابولیک مثل AMPK و تنظیم‌گرهایی مانند PGC-1 $\alpha$  می‌تواند هم کیفیت عضله و هم ظرفیت متابولیک را بهبود دهد؛ در سالمندان که مقاومت آنابولیک و التهاب شایع‌تر است، همین محورهای پایین‌دستی معمولاً با دوز تمرینی دقیق‌تر و پیوسته‌تر بهتر پاسخ می‌دهند (۱۰،۳۱). از منظر اکسیرکاین‌ها نیز تمرین مقاومتی با تغییر ترشح/پاسخ مایوکاین‌ها و سایتوکاین‌های وابسته به فعالیت ورزشی می‌تواند به سمت یک الگوی ضدالتهابی‌تر و متابولیک‌تر حرکت کند (مثلاً نقش IL-6 عضلانی به‌عنوان یک مایوکاین فعالیت ورزشی که می‌تواند از مسیرهای JAK/STAT و تعامل با مسیرهای متابولیک، ارتباط متقابل عضله/کبد/چربی را شکل دهد (۱۳،۱۴،۲۲). با وجود اثر بخشی بالا، پایداری سالمندان به تمرینات مقاومتی سنگین یا حتی متوسط پایین به دلایل: ترس از آسیب، تشدید درد مفاصل/آرتروز، خستگی، دسترسی محدود به تجهیزات/مربی، اعتمادبه‌نفس پایین، و نگرانی از تشدید علائم قلبی-عروقی است (۱۱،۳۲).

### ۱.۳. تمرینات محدودیت جریان خون (BFR)؛ راه‌حل کم هزینه برای فعال‌سازی مسیرهای کلیدی عضله

تمرینات محدودیت جریان خون (BFR) معمولاً با قرار دادن کاف یا باند در بخش پروگزیمال اندام و اعمال فشار کنترل‌شده انجام می‌شود تا بازگشت وریدی به‌طور کامل محدود و ورود شریانی تا حد نسبی کاهش یابد. نتیجه فیزیولوژیک کلیدی این روش ایجاد محیط هیپوکسی موضعی، تجمع متابولیت‌ها (مانند لاکتات، H<sup>+</sup>، Pi و آدنوزین) و استرس متابولیک بالا است که حتی با شدت‌های پایین (معمولاً ۲۰-۴۰٪ حداکثر تکرار بیشینه)، محرک‌های سازگاری مشابه تمرینات با شدت بالا را فعال می‌کند (۳۳،۳۴). در سطح سلولی-مولکولی، این شرایط مسیرهای کلیدی مانند HIF-1 $\alpha$ /VEGF (برای سازگاری عروقی و آنژیوژنز)، AMPK/PGC-1 $\alpha$  (برای بیوژنز میتوکندریایی و متابولیسم انرژی)، mTORC1/PI3K-Akt (برای سنتز پروتئین و هایپرتروفی) و فعال‌سازی فیبرهای نوع II را تحریک می‌کند، در حالی که تنش مکانیکی پایین‌تر ریسک آسیب مفصلی و فشار همودینامیک را در سالمندان کاهش می‌دهد (۳۲،۳۵،۳۶).

در سالمندان، این مزیت بالینی برجسته است زیرا تنش مکانیکی روی مفاصل و بافت‌های آسیب‌پذیر کمتر می‌شود، اما پیام‌های عضلانی برای سازگاری (از جمله فعال‌سازی سلول‌های ماهواره‌ای، افزایش سنتز پروتئین و تعدیل شبکه اکسیرکاین‌ها) همچنان حفظ می‌گردد. مرورهای اخیر و مطالعات نشان می‌دهند که BFR در افراد مسن می‌تواند مسیرهای مرتبط با سنتز پروتئین و هایپرتروفی را به‌طور مؤثر تحریک کند و در برخی موارد، تغییرات مولکولی مشابه یا حتی برتر از تمرینات با شدت بالا (مانند افزایش PGC-1 $\alpha$ ، AMPK $\alpha$  و TFAM<sup>۲</sup> برای ظرفیت میتوکندریایی) مشاهده شده است (۳۷-۳۵،۱۱). این روش نه تنها برای پیشگیری و درمان سارکوپنی مناسب است، بلکه ایمنی قلبی-عروقی را نیز حفظ می‌کند و می‌تواند جایگزین مناسبی برای افراد با محدودیت‌های حرکتی یا درد مزمن باشد، هرچند نیاز به تنظیم

1. Hypoxia-Inducible Factor 1 Alpha/Vascular Endothelial Growth Factor  
2. Mitochondrial Transcription Factor A

دقیق فشار کاف (۴۰-۸۰٪ AOP<sup>1</sup>) و نظارت بر پاسخ‌های فردی وجود دارد تا از عوارض احتمالی مانند آسیب عروقی یا ایسکمی بیش از حد جلوگیری شود (۳۸،۳۹).

### ۲.۳. اکسراکین‌ها در سالمندی و تمرینات با BFR

اکسراکین‌ها به‌عنوان عوامل سیگنالینگ ترشح‌شده از بافت‌های مختلف در پاسخ به فعالیت ورزشی، نقش کلیدی در تنظیم هیپرتروفی عضلانی، التهاب مزمن، متابولیسم انرژی و ارتباط ارگان‌ها در سالمندی ایفا می‌کنند، جایی که عدم تعادل آن‌ها با پیشرفت سارکوپنیا، اختلالات متابولیک و افت شناختی همراه است (۱۴،۱۵). شواهد موجود نشان می‌دهد که تمرینات مقاومتی با شدت پایین همراه با BFR می‌توانند این عدم تعادل را تعدیل کرده و محیطی با هیپوکسی موضعی و استرس متابولیک بالا ایجاد کنند که منجر به فعال‌سازی مسیرهای AMPK/PGC-1 $\alpha$ ، mTOR، JAK/STAT و NF- $\kappa$ B می‌شود و پاسخ‌های آنابولیک را تقویت، التهاب را کاهش و سلامت قلبی-عروقی و استخوانی را حمایت می‌کند (۱۸،۳۳،۳۴،۴۰). شواهد انسانی مستقیم در این زمینه در جمعیت سالمند بسیار محدود است. با توجه به مطالعاتی که در این زمینه در بزرگسالان و سالمندان انجام شده است مباحث زیر مورد توجه قرار می‌گیرد و این حوزه نیازمند پژوهش‌های بیشتری می‌باشد.

در گروه مایوکاین‌ها، احتمالاً فاکتورهای افزایش‌یابنده مانند آیرسین، فولستاتین<sup>۲</sup>، IGF-1، IL-4، دکورین<sup>۳</sup> و اسپارک<sup>۴</sup> سطوح سرمی یا mRNA آن‌ها افزایش می‌یابد تا هیپرتروفی عضلانی، بهبود متابولیسم انرژی و بازسازی بافتی را از طریق مسیرهای PGC-1 $\alpha$ /FNDC5 و AMPK تقویت کنند (۱۶،۱۷،۳۵،۴۰،۴۱)، در حالی که احتمالاً مایوستاتین<sup>۵</sup>، ماسکلین<sup>۶</sup> و IL-7 کاهش می‌یابند تا مهار رشد عضلانی را کم کرده و پاسخ‌های ایمنی و انرژی را تعدیل کنند (۱۷، ۴۲-۴۴).

از طرف دیگر امکان دارد با افزایش سایتوکاین‌ها و کمیکاین‌ها مانند IL-6، TNF- $\alpha$ ، MCP-1، VEGF، CRP و IL-15 پاسخ التهابی حاد تعدیل و التهاب مزمن کاهش یابد. شواهد اولیه نشان می‌دهد سایتوکاین‌ها و کمیکاین‌ها از طریق مسیرهای JAK/STAT و NF- $\kappa$ B، سبب بهبود عملکرد عروقی و ایمنی در سالمندان (۴۵-۴۷) شود؛ برخی شواهد اولیه نشان می‌دهند که این تغییرات ممکن است از طریق فعال کردن مسیرهای AMPK و PPAR $\gamma$  التهاب متابولیک را کاهش دهد (۴۷-۴۹). هرچند مطالعات انسانی بیشتری در سالمندان مورد نیاز است.

هیپاتوکاین‌ها احتمالاً با افزایش FGF21، فتوین- $\alpha$ ، هپسیدین، سلنوپروتئین پی<sup>۸</sup>، پروتئین شبه آنژیوپوتین- $\alpha$ <sup>۹</sup> و بتاتروفی که تنظیم انرژی کبدی و متابولیسم را از طریق مسیرهای AMPK و PGC-1 $\alpha$  حمایت می‌کنند و با کاهش ریسک اختلالات متابولیک در سالمندی موثر باشند (۲۳،۲۴،۵۰،۵۱).

در این زمینه ممکن است اُستئوکاین‌ها، با افزایش استئوکلسین، استئوپروتئین، اسکروستین<sup>۱۰</sup>، پریوستین<sup>۱۱</sup>، RANKL<sup>۱۲</sup> و DKK1<sup>۱۳</sup> منجر به تقویت تعامل استخوان-عضله شوند و تشکیل استخوان را از طریق مسیرهای Wnt/ $\beta$ -catenin و BMP بهبود بخشند، در حالی که برخی مانند اسکروستین ممکن است کاهش یابند تا تراکم استخوانی را حفظ کنند (۲۵،۵۲،۵۳).

1. Arterial Occlusion Pressure

2. follistatin

3. decorin

4. SPARC

5. myostatin

6. musclin

7. fetuin-A

8. selenoprotein P

9. angiotensin-like protein 3

10. sclerostin

11. periostin

12. Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa-B Ligand

13. Dickkopf-1

در مورد کاردیوکاین‌ها، مطالعات محدود عمدتاً در بزرگسالان جوان یا میانسال نشان داده‌اند که عواملی مانند ANP، BNP، CNP، کاردیوتروپین-۱<sup>۱</sup> و نئورگولین-۱<sup>۲</sup> و ممکن است در پاسخ به فعالیت ورزشی افزایش یابند که پاسخ‌های همودینامیک و عملکرد قلبی را تعدیل می‌کنند و از طریق مسیرهای cGMP و ERK1/2، با کاهش فشارخون و بهبود ایمنی قلبی-عروقی موثر باشند (۱۷، ۱۸، ۵۴، ۵۵). با این حال، شواهد اختصاصی در این زمینه برای تمرینات BFR در سالمندان بسیار اندک است و بیشتر یافته‌های موجود بر پایه مطالعات ورزش هوازی یا مقاومتی سنتی است. بنابراین، هرگونه ادعا درباره تغییرات کاردیوکاین‌ها در پاسخ به BFR در سالمندان باید با احتیاط فراوان تفسیر شود و نیازمند پژوهش‌های اختصاصی است.

در مورد اکسرکاین‌های متابولیتی، عواملی مانند BAIBA، Lac-Phe، لاکتات، بتا هیدروکسی بوتیرات، سوکسینات و ایتاکونات در مدل‌های حیوانی یا بزرگسالان جوان با فعالیت ورزشی مرتبط بوده‌اند که اشتها، اکسیداسیون چربی و انرژی را تنظیم می‌کنند و از طریق مسیرهای AMPK و GPCR، سبب بهبود کنترل وزن و متابولیسم می‌شوند (۲۸، ۲۹، ۵۶-۵۸)؛ اما Lac-Phe عمدتاً در مطالعات پایه و مدل‌های چاقی/دیابت بررسی شده و هیچ مطالعه انسانی مستقیمی در جمعیت سالمند تحت تمرینات BFR وجود ندارد. بنابراین، اشاره به Lac-Phe در این بخش صرفاً به عنوان حوزه‌ای نوظهور و نیازمند تحقیقات آتی مطرح می‌شود، نه یک ادعای اثبات شده.

در خصوص EVها-miRNAها مطالعات نشان داده‌اند که تمرینات ورزشی هوازی یا مقاومتی می‌تواند ترکیب EVهای در گردش را تغییر دهد. احتمالاً EVs حاوی miR-21، miR-146a، miR-1، miR-133، miR-126 و miR-206 افزایش می‌یابد تا سیگنالینگ بین‌بافتی را از طریق مسیرهای NF-κB، AMPK و mTORC1 تقویت کنند، و سبب بهبود ارتباط ارگان‌ها و کاهش التهاب سیستمیک شوند (۲۱، ۵۹-۶۱). اما تاکنون هیچ مطالعه انسانی مشخصی که تغییرات محموله EVها-miRNAها را در پاسخ به تمرینات BFR در سالمندان بررسی کرده باشد، منتشر نشده است. بنابراین، این بخش از متن با توجه به کمبود شواهد، صرفاً بر اساس مطالعات ورزشی و با ذکر صریح این شکاف دانشی نگارش شده است.

در مجموع، شواهد انسانی نشان می‌دهد که تمرینات ورزشی با شدت کم و همراه با BFR، از طریق تعدیل شبکه‌ای از اکسرکاین‌های آنابولیک، ضدالتهابی و نوروتروفیک می‌تواند موجب بهبود توده و عملکرد عضلانی، تنظیم متابولیسم و حمایت از سلامت شناختی و ارگان‌ها در سالمندان شود. با این حال، پاسخ‌ها به وضعیت پایه عضلانی، جنسیت، سابقه تمرینی و مدت مداخله وابسته بوده و نیاز به کارآزمایی‌های تصادفی‌سازی شده با حجم نمونه بالاتر و پیگیری بلندمدت همچنان وجود دارد؛ همچنین، همان‌طور که اشاره شد، برای اکسرکاین‌هایی مانند Lac-Phe، تغییرات EV cargo و کاردیوکاین‌ها در زمینه BFR سالمندان، شواهد کافی وجود ندارد و این موارد باید در مطالعات آینده به طور اختصاصی بررسی شوند.

#### ۴. پروتکل پیشنهادی مبتنی بر ادبیات سالمندی برای تمرینات ۱۲-۶ هفته‌ای BFR (محدودیت جریان خون)

تمرین با محدودیت جریان خون (BFR) در سالمندان، به‌ویژه برای پیشگیری و درمان سارکوپنیا، با ایجاد هیپوکسی موضعی و استرس متابولیک بالا در حالی که فشار مکانیکی روی مفاصل و سیستم قلبی-عروقی کم نگه داشته شود، طراحی می‌شود. این پروتکل بر اساس مطالعات بررسی شده و توصیه‌های عملی برای افراد مسن (۶۰+ سال) پیشنهاد می‌شود، که نشان می‌دهند تمرینات BFR با شدت پایین (۲۰-۴۰ درصد حداکثر تکرار بیشینه) می‌تواند قدرت، هایپرتروفی عضلانی و عملکرد عملکردی را بهبود بخشد (۳۹، ۳۶، ۳۳، ۱۱، ۱۰).

##### ۱.۴. مولفه‌های پروتکل پیشنهادی (برنامه ۶-۱۲ هفته‌ای):

۱.۱.۴. شدت: شروع با ۲۰-۳۰ درصد حداکثر تکرار بیشینه (برای ایمنی و تحمل اولیه در سالمندان)؛ در صورت تحمل خوب (بدون درد یا علائم نامطلوب)، پیشرفت تدریجی تا ۳۰-۴۰ درصد حداکثر تکرار بیشینه در هفته‌های بعدی. این محدوده با شدت پایین، ریسک آسیب

مفصلی را به حداقل می‌رساند در حالی که تمرینات BFR با استرس متابولیک، سازگاری‌های مشابه تمرینات با شدت بالا را ایجاد می‌کند (۱۲،۳۳،۳۵،۳۹).

**۲.۱.۴. حجم تمرین:** ۴ ست با الگوی تکرار کلاسیک ۱۵-۱۵-۱۵-۳۰ (مجموع ۷۵ تکرار در هر تمرین). این الگو (که از پروتکل استاندارد پترسون و همکاران الهام گرفته شده) تجمع متابولیت‌ها (لاکتات و  $H^+$ ) را به حداکثر می‌رساند و سیگنالینگ هایپرتروفی (مانند mTOR و PGC-1 $\alpha$ ) را بدون نیاز به حجم بالا تحریک می‌کند (۱۰، ۳۳،۳۴،۳۹).

**۳.۱.۴. استراحت بین ست‌ها:** ۳۰-۶۰ ثانیه (کوتاه برای حفظ استرس متابولیک و هیپوکسی). استراحت طولانی‌تر (بیش از ۶۰ ثانیه) ممکن است اثربخشی را کاهش دهد (۱۰،۱۲،۳۳،۳۹).

**۴.۱.۴. فشار کاف:** ترجیحاً بر اساس درصد فشار انسدادی شریانی (AOP) شخصی‌سازی شود (نه فشار ثابت mmHg، زیرا AOP با اندازه اندام، عرض کاف و فشار خون فرد متفاوت است). معمولاً ۴۰-۵۰ درصد AOP برای اندام فوقانی و ۶۰-۸۰ درصد AOP برای اندام تحتانی (با عرض کاف ۱۰-۱۸ سانتی‌متر برای ایمنی بیشتر). فشار بالاتر از ۸۰ درصد AOP در سالمندان توصیه نمی‌شود تا از عوارض ایسکمیک جلوگیری شود (۱۲،۳۳،۳۵،۴۰).

**۵.۱.۴. دفعات تمرین:** ۲-۳ جلسه در هفته، غیرمتوالی (حداقل ۴۸ ساعت فاصله برای ریکاوری). این فراوانی برای سالمندان ایمن‌تر است و از خستگی بیش از حد جلوگیری می‌کند، در حالی که اثرات تجمعی را حفظ می‌نماید (۱۰،۱۱،۳۵،۳۹).

**۶.۱.۴. مدیریت کاف:** کاف در طول تمام ست‌ها و استراحت‌های بین ست‌ها باید شود (برای حفظ هیپوکسی و استرس متابولیک)، سپس بین حرکات مختلف (۱-۲ دقیقه) رهاسازی شود تا جریان خون کامل بازگردد و از عوارض طولانی‌مدت جلوگیری شود (۱۰،۱۲،۳۳،۳۹).

**۷.۱.۴. پایش ایمنی: پایش مداوم RPE** (رتبه‌بندی تلاش ادراک‌شده)، درد غیرعادی، گزگز شدید، تغییر رنگ اندام، سرگیجه، علائم قلبی-عروقی (مانند تنگی نفس یا درد قفسه سینه) ضروری است. در افراد با ریسک ترومبوز، بیماری عروقی، فشار خون کنترل‌نشده، تصمیم‌گیری باید موردی و با مشاوره پزشکی انجام شود؛ BFR در این گروه‌ها با احتیاط و تحت نظارت دقیق توصیه می‌شود (۱۰،۱۲،۳۳،۳۵،۳۸،۳۹).

این پروتکل پیشنهادی بر اساس ادبیات موجود ایمن، مؤثر و عملی برای سالمندان است، اما باید شخصی‌سازی شود (بر اساس AOP فردی، تحمل و وضعیت سلامت) و با نظارت متخصص (فیزیوتراپیست یا پزشک ورزشی) اجرا گردد تا حداکثر فایده با حداقل ریسک حاصل شود. پیشرفت تدریجی (افزایش بار یا فشار بر اساس پاسخ فرد) و ارزیابی دوره‌ای (هر ۲-۴ هفته) برای بهینه‌سازی توصیه می‌شود.

## ۵. بحث و نتیجه‌گیری

یافته‌های این مرور روایتی نشان می‌دهد تمرین با محدودیت جریان خون (BFR) با شدت پایین ۲۰-۴۰٪ (IRM) در سالمندان، از طریق ایجاد هیپوکسی موضعی و استرس متابولیک (تجمع لاکتات،  $H^+$  و آدنوزین)، قادر است محرک‌های سازگاری مشابه تمرینات مقاومتی با شدت بالا را بدون اعمال فشار مکانیکی قابل توجه بر مفاصل و سیستم قلبی-عروقی فعال کند. محور اصلی این اثر، تعدیل شبکه گسترده اکسیرکاین‌هاست: افزایش مایوکاین‌های آنابولیک مانند آیریسین، فولستاتین و IGF-1 همراه با کاهش مایوستاتین، مسیرهای mTORC1 و PGC-1 $\alpha$  را برای هایپرتروفی و بازسازی عضلانی تقویت می‌کند؛ در حالی که تغییر الگوی سایتوکاین‌ها/کمیکاین‌ها (IL-6، IL-10، TNF- $\alpha$ ) و آدیپوکاین‌ها (آدیپونکتین، لپتین) از طریق مسیرهای JAK/STAT و AMPK، التهاب مزمن درجه پایین را کاهش و حساسیت انسولینی را بهبود می‌بخشد. همچنین شواهد اولیه حاکی از نقش مثبت BFR در تنظیم هپاتوکاین‌ها (FGF21)، فتوبین-آ، استئوکلسین، اسکلوکروستین از مسیر (Wnt/ $\beta$ -catenin و حتی کاردیوکاین‌ها ANP)، BNP است که به ترتیب متابولیسم کبدی، تعامل استخوان-عضله و عملکرد قلبی-عروقی را حمایت می‌کنند. با این حال، باید تأکید کرد که برای برخی زیرمجموعه‌ها مانند اکسیرکاین‌های متابولیتی جدید (BAIBA، Lac-Phe) و تغییرات محموله وزیکول‌های خارج‌سلولی (EVs حاوی miRNA مثل miR-146a، miR-13) در پاسخ به

BFR در جمعیت سالمند، شواهد انسانی بسیار محدود یا ناموجود است و این حوزه یکی از مهم‌ترین شکاف‌های دانشی حال حاضر محسوب می‌شود.

در سطح بالینی، پروتکل‌های پیشنهادی ۶ تا ۱۲ هفته‌ای BFR با شدت ۲۰-۴۰٪ IRM، حجم ۷۵-۱۰۰ تکرار در سه و چهار ست، فشار کاف شخصی‌سازی شده بر اساس ۴۰-۸۰٪ AOP یا ۵۰-۸۰ درصد فشارخون سیستولی و دفعات ۲-۳ جلسه در هفته، ضمن حفظ ایمنی قابل قبول، می‌تواند توده و قدرت عضلانی، تعادل متابولیک، سلامت شناختی و کیفیت زندگی سالمندان را به طور معناداری ارتقا دهد. در مجموع، BFR به عنوان یک مداخله غیردارویی مؤثر و کم‌ریسک برای مقابله با سارکوپنی و شکنندگی در سالمندی معرفی می‌شود، اما فقدان کارآزمایی‌های تصادفی‌شده با توان آماری بالا، پیگیری طولانی‌مدت، و بررسی اختصاصی اکسرکاین‌های نوظهور و محموله EV ها، ضرورت انجام پژوهش‌های آینده و شخصی‌سازی شده را به وضوح آشکار می‌سازد.

## پی‌نوشت

### حمایت مالی

این پژوهش هیچ‌گونه حمایت مالی از سوی هیچ سازمانی دریافت نکرده است.

### مشارکت نویسندگان

نویسندگان در طراحی مطالعه و نگارش بخش‌های مختلف پژوهش، مشارکت یکسان داشته‌اند.

### تعارض منافع

نویسندگان این مقاله اعلام می‌کنند که هیچ‌گونه تعارض منافی ندارند.

### منابع

1. Sütülü S, Büyükyörük N. Does engagement in healthy ageing differ according to gender? Community-based cross-sectional study. *J Health Popul Nutr.* 2025;44(1):190. doi:10.1186/s41043-025-00785-7.
2. Bähler C, Huber CA, Brüngger B, Reich O. Multimorbidity, health care utilization and costs in an elderly community-dwelling population: a claims data based observational study. *BMC Health Serv Res.* 2015;15:23. doi:10.1186/s12913-015-0698-2.
3. Davidson PM, DiGiacomo M, McGrath SJ. The feminization of aging: how will this impact on health outcomes and services? *Health Care Women Int.* 2011;32(12):1031-1045. doi:10.1080/07399332.2011.610539.
4. Doshmangir L, Khabiri R, Gordeev VS. Policies to address the impact of an ageing population in Iran. *Lancet.* 2023;401(10382):1078. doi:10.1016/S0140-6736(23)00179-4.
5. Geraci A, Calvani R, Ferri E, Marzetti E, Arosio B, Cesari M. Sarcopenia and Menopause: The Role of Estradiol. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;12:682012. doi:10.3389/fendo.2021.682012.
6. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing.* 2019;48(1):16-31. doi:10.1093/ageing/afy169.
7. Hunter SK, Pereira HM, Keenan KG. The aging neuromuscular system and motor performance. *J Appl Physiol* (1985). 2016;121(4):982-995. doi:10.1152/jappphysiol.00475.2016.
8. Pérez-Castillo ÍM, Rueda R, Pereira SL, Bouzamondo H, López-Chicharro J, Segura-Ortiz F, et al. Age-Related Anabolic Resistance: Nutritional and Exercise Strategies, and Potential Relevance to Life-Long Exercisers. *Nutrients.* 2025;17(22):3503. doi:10.3390/nu17223503.
9. Yeung SSY, Reijnierse EM, Pham VK, Trappenburg MC, Lim WK, Meskers CGM, et al. Sarcopenia and its association with falls and fractures in older adults: A systematic review and meta-analysis. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2019;10:485-500. doi:10.1002/jcsm.12411.

10. Li W, et al. Blood flow restriction training: a new approach for preventing and treating sarcopenia in older adults. *Frontiers in Physiology*. 2025;16:1616874. doi: 10.3389/fphys.2025.1616874. Thiebaud RS, Loenneke JP, Fahs CA, et al. Elastic band resistance training with blood flow restriction in postmenopausal women. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2013;33(5):344-52. doi:10.1111/cpf.12033.
11. Grønfeldt BM, et al. Evaluating the effectiveness of blood flow restriction training in older adults: An overview of systematic reviews. *Sports Medicine and Health Science*. 2025. doi: 10.1016/j.smhs.2025.01.001 (in press)
12. Ren M, et al. Effect of different blood flow restriction training regimens combined with low-intensity training on muscle strength and cardiovascular safety in older adults: a systematic review and network meta-analysis. *Frontiers in Physiology*. 2025;16:1587876. doi: 10.3389/fphys.2025.1587876
13. Lavigne C, Mons V, Lemineur C, Meste O, Lefthériotis G, Blain GM. Physiological mechanisms underlying enhanced performance with blood flow restriction training: neuromuscular, vascular and metabolic adaptations. *The Journal of Physiology*. 2025. doi: 10.1113/jp289806
14. Lu X, et al. Exercise and exerkinases: Mechanisms and roles in anti-aging and disease prevention. *Experimental Gerontology*. 2025;200:112685. doi: 10.1016/j.exger.2025.112685
15. Chow LS, Gerszten RE, Taylor JM, Pedersen BK, van Praag H, Trappe S, et al. Exerkinases in health, resilience and disease. *Nat Rev Endocrinol*. 2022;18(5):273-289. doi: 10.1038/s41574-022-00641-2.
16. Liu S, et al. Potential effect of Irisin on sarcopenia: a systematic review. *BMC Musculoskeletal Disorders*. 2025;26:520. doi: 10.1186/s12891-025-08767-w
17. Hoogaars WMH, Jaspers RT. Past, Present, and Future Perspective of Targeting Myostatin and Related Signaling Pathways to Counteract Muscle Atrophy. In: *Biochemistry of Muscle Atrophy*. Springer; 2024. doi: 10.1007/978-981-13-1435-3\_8
18. Cheng Y, et al. Effects of three aerobic exercise modalities (walking, running, and cycling) on circulating brain-derived neurotrophic factor in older adults: a systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Aging Neuroscience*. 2025;17:1673786. doi: 10.3389/fnagi.2025.1673786
19. Hernández-Bautista RJ, et al. Exercise and Dietary Factors in Skeletal Muscle Anabolism Across Aging: Inferences for the Insulin/IGF-1 Axis—A Narrative Review. *Physiologia*. 2026;6(1):5. doi: 10.3390/physiologia6010005
20. Franceschi C, Garagnani P, Parini P, Giuliani C, Santoro A. Inflammaging: a new immune-metabolic viewpoint for age-related diseases. *Nat Rev Endocrinol*. 2018;14(10):576-590. doi: 10.1038/s41574-018-0059-4.
21. Severinsen MCK, Pedersen BK. Muscle-Organ Crosstalk: The Emerging Roles of Myokines. *Endocr Rev*. 2020;41(4):594-609. doi: 10.1210/endrev/bnaa016.
22. Pedersen BK, Febbraio MA. Muscle as an endocrine organ: focus on muscle-derived interleukin-6. *Physiol Rev*. 2008;88(4):1379-1406. doi: 10.1152/physrev.90100.2007.
23. Porflitt-Rodríguez M, Guzmán-Arriagada V, Sandoval-Valderrama R, Tam CS, Pavicic F, Ehrenfeld P, et al. Effects of aerobic exercise on fibroblast growth factor 21 in overweight and obesity: a systematic review. *Metabolism*. 2022;129:155137. doi: 10.1016/j.metabol.2022.155137.
24. Ogawa Y, Kurosu H, Yamamoto M, Nandi A, Rosenblatt KP, Goetz R, et al.  $\beta$ Klotho is required for metabolic activity of fibroblast growth factor 21. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007;104(18):7432-7437. doi: 10.1073/pnas.0701600104.
25. Diaz-Franco MC, Franco-Diaz de Leon R, Villafan-Bernal JR. Osteocalcin-GPRC6A: An update of its clinical and biological multi-organic interactions (Review). *Mol Med Rep*. 2019;19(1):15-22. doi: 10.3892/mmr.2018.9627.
26. Bordicchia M, Liu D, Amri EZ, Ailhaud G, Dessi-Fulgheri P, Zhang C, et al. Cardiac natriuretic peptides act via p38 MAPK to induce the brown fat thermogenic program in mouse and human adipocytes. *J Clin Invest*. 2012;122(3):1022-1036. doi: 10.1172/JCI59701.
27. Wu W, Li X, Zhang C, et al. Enhancing natriuretic peptide signaling in adipose tissue (article). *Sci Signal*. 2017. doi: 10.1126/scisignal.aam6870.

28. Roberts LD, Boström P, O'Sullivan JF, Schinzel RT, Lewis GD, Dejam A, et al.  $\beta$ -Aminoisobutyric acid induces browning of white fat and hepatic  $\beta$ -oxidation and is inversely correlated with cardiometabolic risk factors. *Cell Metab.* 2014;19(1):96-108. doi: 10.1016/j.cmet.2013.12.003.
29. Li VL, He Y, Contrepolis K, Liu H, Kim JT, Wiggenhorn AL, et al. An exercise-inducible metabolite that suppresses feeding and obesity. *Nature.* 2022;606(7915):785-790. doi: 10.1038/s41586-022-04828-5.
30. Whitham M, Parker BL, Friedrichsen M, Hingst JR, Hjorth M, Hughes WE, et al. Extracellular vesicles provide a means for tissue crosstalk during exercise. *Cell Metab.* 2018;27(1):237-251.e4. doi: 10.1016/j.cmet.2017.12.001.
31. Fragala MS, Cadore EL, Dorgo S, et al. Resistance training for older adults: position statement from the National Strength and Conditioning Association. *J Strength Cond Res.* 2019;33(8):2019–2052. doi: 10.1519/JSC.0000000000003230.
32. Lim ZX, Goh JX. Blood flow restriction training in older adults: a review. *Eur Rev Aging Phys Act.* 2022;19:15. doi:10.1186/s11556-022-00294-0.
33. Patterson SD, Hughes L, Warmington S, et al. Blood Flow Restriction Exercise: Considerations of Methodology, Application, and Safety. *Front Physiol.* 2019;10:533. doi:10.3389/fphys.2019.00533.
34. Centner C, Wiegel P, Gollhofer A, König D. Blood flow restriction training in older individuals: effects on strength and hypertrophy. *Sports Med.* 2019;49(1):95–108. doi:10.1007/s40279-018-0994-1.
35. Yuan J, Zhao D, Wang L, et al. Blood flow restriction training: a new approach for preventing and treating sarcopenia in older adults. *Front Physiol.* 2025;16:1616874. doi:10.3389/fphys.2025.1616874.
36. Mallmann GS, Cardoso GC, Giehl MW, et al. Exploring blood flow restriction exercise protocols for elderly populations: A scoping review. *J Clin Med.* 2025;14(12):4185. doi:10.3390/jcm14124185.
37. Bettariga F, Taati B, Poffé C, et al. Exercise training mode effects on myokine expression in healthy adults: A systematic review with meta-analysis. *Sports Med Health Sci.* 2024;6(2):106-17. doi:10.1016/j.smhs.2024.02.002.
38. Kong Z, Fan X, Sun S, et al. Comparison of low-load resistance training with blood flow restriction versus high-load resistance training on muscle strength and mass in older adults: a systematic review and meta-analysis. *Front Physiol.* 2023;14:1155314. doi:10.3389/fphys.2023.1155314.
39. Vints WAJ, Bettariga F, De Brandt J, et al. Acute resistance exercise combined with whole body vibration and blood flow restriction: Molecular and neurocognitive effects in late-middle-aged and older adults. *Exp Gerontol.* 2024;192:112450. doi:10.1016/j.exger.2024.112450.
40. Pazokian F, Amani-Shalamzari S, Rajabi H. Effects of functional training with blood occlusion on the irisin, follistatin, and myostatin myokines in elderly men. *Eur Rev Aging Phys Act.* 2022;19(1):22. doi:10.1186/s11556-022-00303-2.
41. Cordingley DM, Cornish SM, Klieger A. Myokine response to blood-flow restricted resistance exercise in younger and older males in an untrained and resistance-trained state: A pilot study. *J Sci Sport Exerc.* 2022;4(2):142-52. doi:10.1007/s42978-022-00164-2.
42. Thiebaud RS, Loenneke JP, Fahs CA, et al. Elastic band resistance training with blood flow restriction in postmenopausal women. *Clin Physiol Funct Imaging.* 2013;33(5):344-52. doi:10.1111/cpf.12033.
43. Bugera EM, Duhamel TA, Cornish SM. Myokine response to blood flow restricted resistance exercise in older adults. *Front Physiol.* 2018;9:1369. doi:10.3389/fphys.2018.01369.
44. Lopes KG, Bottino DA, Farinatti P, et al. Strength training with blood flow restriction for older adults with sarcopenia: A case report. *Clin Interv Aging.* 2019;14:1461-9. doi:10.2147/CIA.S206522.
45. Patterson SD, Leggate M, Nimmo MA, Ferguson RA. Circulating hormone and cytokine response to low-load resistance training with blood flow restriction in older men. *Eur J Appl Physiol.* 2013;113(3):713-9. doi:10.1007/s00421-012-2479-5.
46. Shimizu R, Hotta K, Yamamoto S, et al. Low-intensity resistance training with blood flow restriction improves vascular endothelial function and peripheral blood circulation in healthy elderly people. *Eur J Appl Physiol.* 2016;116(4):749-57. doi:10.1007/s00421-016-3328-8.

47. Nielsen JL, Aagaard P, Prokhorova TA, et al. Blood flow restricted training leads to myocellular macrophage infiltration and upregulation of heat shock proteins, but fibre type shift remains unchanged. *Acta Physiol (Oxf)*. 2016;218(1):25-37. doi:10.1111/apha.12679.
48. Karabulut M, Abe T, Sato Y, Bembem MG. The effects of low-intensity resistance training with vascular restriction on leg muscle strength in older men. *Eur J Appl Physiol*. 2010;108(1):147-55. doi:10.1007/s00421-009-1204-5.
49. Hofmann M, Schober-Halper B, Oesen S, et al. Effects of elastic band resistance training and nutritional supplementation on muscle quality and circulating muscle growth and degradation factors of institutionalized elderly women: the Vienna active ageing study (VAAS). *Eur J Appl Physiol*. 2016;116(5):885-97. doi:10.1007/s00421-016-3344-8.
50. Hanks LJ, Casazza K, Judd SE, et al. Associations of fibroblast growth factor-23 with markers of inflammation, infection and mortality in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2015;30(3):517-25. doi:10.1093/ndt/gfu342.
51. Jung SH, Kim J, Davis JM, et al. Association among serum fibroblast growth factor 21/hepatocyte growth factor, muscle mass and grip strength in hospitalized older adults. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2021;30(3):399-406. doi:10.6133/apjcn.202109\_30(3).0006.
52. Ardawi MS, Rouzi AA, Qari MH. Physical activity in relation to serum sclerostin, osteocalcin, and bone mineral density in healthy Saudi Arabian postmenopausal women. *J Bone Miner Metab*. 2012;30(6):656-64. doi:10.1007/s00774-012-0363-2.
53. Magarò MS, Bertacchini J, Florio F, et al. The glycocalyx of human primary osteoblasts: Cell culture differentiation and role in bone pathologies. *Genes (Basel)*. 2021;12(11):1808. doi:10.3390/genes12111808.
54. Tanaka Y, Takarada Y. The impact of aerobic exercise training with vascular occlusion in patients with chronic heart failure. *ESC Heart Fail*. 2018;5(4):586-95. doi:10.1002/ehf2.12283.
55. Staunton CA, May AK, Brandner CR, Warmington SA. Haemodynamics of aerobic and resistance blood flow restriction exercise in young and older adults. *Eur J Appl Physiol*. 2015;115(11):2293-302. doi:10.1007/s00421-015-3213-x.
56. Li G, Zhang W, Hsu C, et al. Lac-Phe mediates the effects of metformin on food intake and body weight. *Nat Metab*. 2024;6(4):659-69. doi:10.1038/s42255-024-00999-9.
57. Jansen RS, Addie R, Merkx R, et al. N-lactoyl-amino acids are ubiquitous metabolites that originate from CNDP2-mediated reverse proteolysis of lactate and amino acids. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2015;112(21):6601-6. doi:10.1073/pnas.1424638112.
58. Scott BR, Loenneke JP, Slattery KM, Dascombe BJ. Exercise with blood flow restriction: an updated evidence-based approach for enhanced muscular development. *Sports Med*. 2015;45(3):313-25. doi:10.1007/s40279-014-0288-1.
59. Frühbeiß C, Fröhlich D, Krämer-Albers EM. Emerging roles of exosomes in neuron-glia communication. *Front Physiol*. 2012;3:119. doi:10.3389/fphys.2012.00119.
60. Estébanez B, Jiménez-Pavón D, Huang CJ, et al. Effects of a resistance training program on balance and fatigue parameters in older cancer survivors: The EXERNET Multicenter Randomized Controlled Trial. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2021;76(5):940-8. doi:10.1093/gerona/glaa278.
61. Just J, Yan Y, Farup J, et al. Blood flow-restricted resistance exercise alters the surface profile, miRNA cargo and functional pathway signalling of circulating extracellular vesicles. *Sci Rep*. 2020;10(1):5835. doi:10.1038/s41598-020-62956-y.