

DOI: 10.13376/j.cbls/20190129

文章编号: 1004-0374(2019)10-1047-07

# 运动与骨骼肌内雌激素代谢的研究进展

冯 钰, 史仍飞\*

(上海体育学院运动科学学院, 上海 200438)

**摘 要:** 随着人口老龄化的加剧, 由衰老导致的肌肉流失、代谢紊乱等问题引起了全球关注。有研究表明, 骨骼肌雌激素的产生对绝经期女性和男性均有重要意义, 运动作为一种健康的生活方式, 影响了骨骼肌内雌激素水平。该文主要综述了骨骼肌雌激素的作用, 探讨不同运动方式(抗阻运动和耐力运动)对雌激素代谢通路(DHEA 和芳香化酶)的影响。

**关键词:** 骨骼肌; 雌激素; 芳香化酶

中图分类号: G804.7; R580 文献标志码: A

## Exercise and estrogen in skeletal muscle

FENG Yu, SHI Reng-Fei\*

(Institute of Kinesiology, Shanghai University of Sport, Shanghai 200438, China)

**Abstract:** Along with the social structure of population aging, researches focusing on muscle mass loss and glucose metabolic disorder attract more and more attentions. Studies have shown that skeletal muscle estrogen plays an important role in menopausal women and men, and exercise also affects the level of estrogen in skeletal muscle. Therefore, the purpose of this review is to discuss the role of estrogen in skeletal muscle and explore estrogen metabolic pathways following exercise.

**Key words:** skeletal muscle; estrogen; aromatase

女性由于衰老及机体雌激素水平降低, 会出现骨质疏松、肌肉质量下降和糖代谢紊乱等问题, 这些慢性病影响了女性健康, 降低生活质量。雌激素作为一种固醇激素, 不仅维持女性第二性征, 还影响能量代谢、骨骼肌蛋白质合成等过程<sup>[1]</sup>。研究发现除卵巢之外, 骨骼肌等器官也有雌激素代谢的相关酶系, 具有合成雌激素的能力。适宜的运动可以提高绝经期女性雌激素水平, 增强肌肉质量, 并对女性生理和心理都有良好的调节作用。本文主要就不同运动方式(抗阻运动和耐力运动)对雌激素及代谢相关酶的影响进行综述, 为运动改善雌激素的研究提供理论参考。

### 1 骨骼肌雌激素的代谢

雌激素(estrogen)是促进女性第二性征发育及性器官成熟的物质, 主要由卵巢和胎盘分泌产生, 并且其他组织也有合成雌激素的能力, 其合成能力

与女性的生理状况、年龄有关, 如图1所示。对于绝经前女性, 雌激素主要靠卵巢分泌, 由雄烯二酮芳香化为雌酮(oestrone, E<sub>1</sub>), 再由雌酮转化为雌二醇(estradiol, E<sub>2</sub>), 雌二醇是体内主要的循环雌激素, 可以作用于特定的组织; 对于男性或绝经后女性来说, 雌激素的合成主要通过外周组织, 如脑、肌肉、脂肪、骨等, 由于脂肪和肌肉质量较大, 其也被认为是外周组织雌激素合成的主要部位<sup>[2-4]</sup>。

#### 1.1 骨骼肌雌激素的分类与合成途径

人体内雌激素主要由雌二醇、雌酮和雌三醇组成, 其中雌二醇的生物活性最强<sup>[5]</sup>。骨骼肌是公认的雌激素靶组织, 而目前有报道骨骼肌可以局

收稿日期: 2019-02-15; 修回日期: 2019-04-22

基金项目: 国家自然科学基金项目(31371197, 3157-1227); 上海市自然科学基金项目(19ZR1452900)

\*通信作者: E-mail: rfshi@sus.edu.cn

部合成雌二醇，进而影响糖脂代谢及肌肉合成。

肌肉中雌二醇合成通路如图 2 所示，雌激素生成的前体物质为脱氢表雄酮 (dehydroepiandrosterone, DHEA), DHEA 在 3β 类固醇脱氢酶 (3β-hydroxysteroid dehydrogenase, 3β-HSD) 和 17β 类固醇脱氢酶 (17β-hydroxysteroid dehydrogenase, 17β-HSD) 催化下合成睾酮，后者在芳香化酶 (aromatase) 作用下转变成雌激素，并通过雌激素受体 (estrogen receptor, ER) 实现对靶细胞的调控。

### 1.2 骨骼肌雌激素发挥作用的途径

目前认为雌激素是通过与相应的受体结合，影响机体靶组织功能。雌激素受体主要分为两种，一种是雌激素核受体，主要分为 ERα 和 ERβ。另一种为雌激素膜受体，主要包括 G 蛋白偶联的雌激素受体 (G protein-coupled estrogen receptor, GPER)、G<sub>q</sub>-ER、ER-X 以及核受体的膜性成分<sup>[6-7]</sup>。

雌激素受体的通路效应又根据是否依赖基因调节，分为“基因组效应”和“非基因组效应”。雌

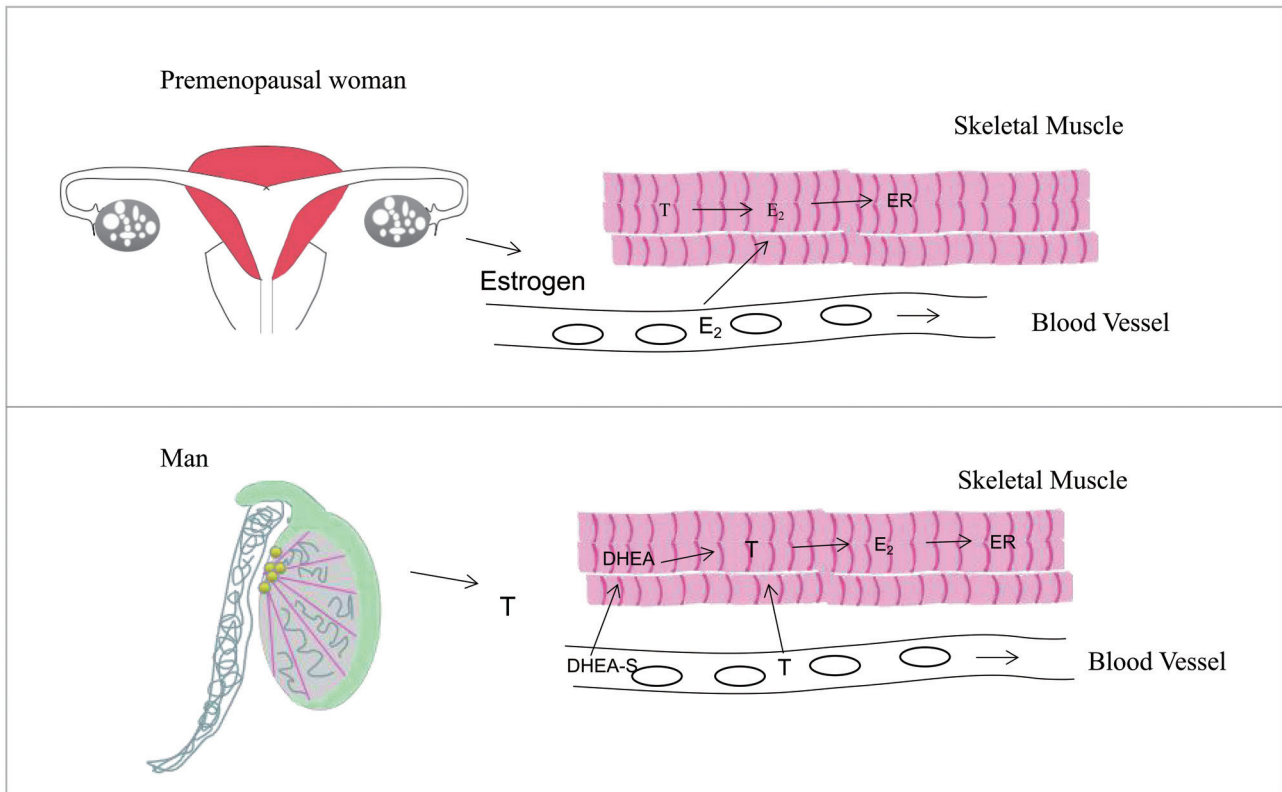


图1 不同人群雌激素来源

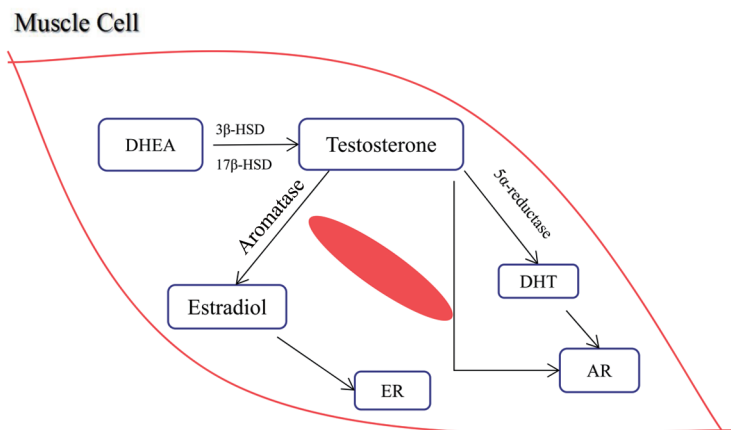


图2 肌细胞内雌激素合成通路

激素核受体通路主要将雌激素转移到细胞核中,与靶基因启动区内的雌激素反应元件结合,激活转录,进而影响机体靶组织,此方式被称为“基因组效应”。雌激素核受体按照转录调控途径不同又可分为经典转录调控途径、非经典转录调控途径和中间途径。雌激素膜受体作用主要是当雌激素与膜雌激素受体结合后,通过调节离子通道的开放状态或相关酶的活性,进行调控。此方法不依赖于基因调节,被称为“非基因组效应”。

骨骼肌中雌激素可以通过在骨骼肌中雌二醇有快速生物效应,雌激素可以通过非基因组效应,促进雌激素受体与胞内信号转导蛋白发生作用。同时,雌激素也可以通过基因组效应,促进肌细胞的抗氧化水平和相关蛋白质合成<sup>[8]</sup>。骨骼肌中核受体(ER $\alpha$ 和ER $\beta$ )和膜受体GPER等均有表达<sup>[8-9]</sup>,且骨骼肌雌激素受体 $\alpha$ 对骨骼肌糖摄入有影响。

## 2 运动与骨骼肌雌激素

雌激素作为重要的性激素,在人和动物体内均发挥重要作用,其生物学作用与靶器官有关,如雌激素在下丘脑中可以起到调节食欲和影响白色脂肪分布等作用;在骨骼肌、脂肪、肝、胰腺等组织中影响糖脂代谢和蛋白质合成等。目前研究显示骨骼肌内的雌激素在改善肌肉质量,调节糖代谢和线粒体功能方面发挥作用。

### 2.1 雌激素在骨骼肌中发挥的功能

雌激素与人类生殖系统、骨骼及大脑发育有关。研究表明,雌激素影响了肌肉的抗氧化能力、糖脂和蛋白质代谢,有助于维持机体代谢平衡和延缓老龄性肌肉流失。

#### 2.1.1 抗氧化作用

雌激素影响肌肉的抗氧化能力,有利于削减肌肉损伤指标(肌酸激酶和溶酶体酸性水解酶)的释放,减少炎症细胞(中性粒细胞和巨噬细胞)进入骨骼肌中<sup>[10]</sup>,降低损伤的概率,对肌肉组织有一定保护作用<sup>[11]</sup>,Dieli-Conwright等<sup>[11]</sup>发现,运动后绝经期女性血清中肌酸激酶(creatine kinase, CK)、乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)水平明显增加,而雌激素补充后,肌肉损伤情况有所缓解;动物实验结果也表示,雌激素可以提高肌肉抗氧化能力。Feng等<sup>[12]</sup>发现雌激素补充会降低大鼠血清中CK活性,提高血清中抗氧化指标(谷胱甘肽),促进腓肠肌损伤后的肌肉再生。Michelucci等<sup>[13]</sup>也表示雌激素(40ng/g体重)补充1个月后可以减少

小鼠肌浆网中Ca<sup>2+</sup>过度释放,降低氧化应激反应。此外,雌激素还可以消除肌细胞DNA损伤,保护大鼠线粒体功能和氧化还原作用<sup>[14-16]</sup>。但雌激素补充需要注意剂量,尤其长期使用雌激素仍有一定争议<sup>[17]</sup>。

#### 2.1.2 调控糖代谢

雌激素对肌肉糖代谢能力有调节作用,雌激素减少与机体葡萄糖代谢能力下降、葡萄糖不耐受等现象有关。人体实验发现,抑制雌激素合成会降低机体对胰岛素的敏感性,Gibb等<sup>[18]</sup>通过给健康成年男性口服芳香化酶抑制剂(1mg/d,6周)后发现,雌激素下降且葡萄糖输注率降低影响了肌肉胰岛素敏感性;动物实验也发现雌激素对糖代谢有调节作用。Min等<sup>[16]</sup>发现去卵巢大鼠肌肉糖代谢相关指标(p-AKT、P38MAPK、GLUT4)下降,肌肉糖原减少<sup>[19]</sup>;Narasimhan等<sup>[20]</sup>也发现去卵巢大鼠胰岛素信号分子表达和葡萄糖氧化降低,而且研究结果显示外源性补充雌二醇(口服5 $\mu$ g/kg/d,24d)对肌肉糖原合成和糖耐量均有显著改善<sup>[21]</sup>。Severi等<sup>[22]</sup>通过大鼠后肢去神经导致肌肉糖原减少,补充雌激素(皮下注射200 $\mu$ g/d,7d)后,其糖原合成量增加。但要注意雌二醇补充剂量,Garrido等<sup>[23]</sup>发现,雌二醇含量(细胞培养基中10 $\mu$ mol/L)过高会抑制葡萄糖合成糖原,主要是通过抑制蛋白激酶C(protein kinase C, PKC)信号通路来增加胰岛素抵抗。

#### 2.1.3 促进骨骼肌蛋白质代谢

雌激素也对维持肌肉蛋白质合成和生理功能<sup>[24]</sup>有一定作用。在人体实验发现,女性绝经期、化疗后会引发雌激素合成不足,同时产生肌肉力量减小、肌肉质量下降、肌肉性能降低等现象<sup>[25-26]</sup>;而用雌激素替代疗法(1~2mg)有利于减少肌肉流失,改善肌纤维收缩能力<sup>[27]</sup>。虽然之前有报道称绝经后女性服用雌激素可能会增加健康风险,但2013年,Tiidus等<sup>[28]</sup>发现,在绝经初期进行雌激素补充有利于身体健康。2012年,Prestes等<sup>[19]</sup>通过动物实验发现,大鼠卵巢切除后肌肉横截面积下降,质量减少。Tanideh等<sup>[29]</sup>发现,对去卵巢大鼠施行皮下注射雌二醇(3mg/kg),会促进肌卫星细胞数量增加。Mangan等<sup>[30]</sup>也发现通过9周的雌激素(口服0.25mg)补充促进大鼠比目鱼和腓肠肌内卫星细胞增殖及分化能力,其主要通过磷脂酰肌醇-3-羟激酶(phosphatidylinositol-3 kinases, PI3K)信号通路介导。Zhao等<sup>[31]</sup>也发现皮下注射雌二醇(1mg/kg)会减少大鼠因脓毒症导致的肌肉流失;细胞实验发现,雌激素促进了肌细胞的增殖分化,抑制蛋白质分解。

La Colla 等<sup>[32]</sup>发现雌激素 (100 nmol/L) 能抑制成肌细胞中 p53 和 FOXO 转运因子; Vasconsuelo 等<sup>[33]</sup>也通过在培养基中加入雌二醇发现, C<sub>2</sub>C<sub>12</sub> 细胞蛋白分解被抑制, 减少了由 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 引起的成肌细胞的凋亡。但 Haines 等<sup>[34]</sup>发现, 月经期女性肌肉中成肌调节因子 (myogenic factor, MyoD) 无显著变化, 可能对于月经周期引起的雌激素变化并不足以促进骨骼肌蛋白质合成。

## 2.2 运动促进骨骼肌雌激素代谢

不同的运动方式对骨骼肌雌激素均有一定影响, 那么运动在其中起到了什么作用呢?

耐力运动促进雌性骨骼肌内雌激素含量增加, 但对循环雌激素没有影响。Shi 等<sup>[35]</sup>发现, 经过 8 周的跑台训练 (6 d/week, 1 h/d, 25 m/min), 去卵巢大鼠肌肉中雌二醇含量明显增加; 而 Yoon 等<sup>[36]</sup>发现, 有氧运动后绝经期肥胖女性循环雌二醇含量无显著变化; 但耐力运动对雄性大鼠骨骼肌雌二醇无显著影响, Aizawa 等<sup>[37]</sup>对雄性大鼠进行 12 周的跑台训练 (30 m/min, 30 min/d, 5 d/week), 发现耐力运动可以增加雄性大鼠芳香化酶蛋白表达, 但并不能引起肌肉雌二醇水平变化。这可能与单次运动时间和大鼠性别有关。

抗阻运动对骨骼肌内雌激素影响研究较少。有氧和无氧训练结合可以更好地增强血清中雌二醇含量, 而单纯的抗阻训练可能无法引起雌二醇变化。Ha 和 Hon<sup>[38]</sup>通过对老年女性进行 12 周有氧和无氧结合训练 (每周 3 次, 运动强度从心率储备 40% 逐渐加到 70%) 后, 血清中雌二醇浓度升高。但 Haun 等<sup>[39]</sup>对大学男性进行 12 周的抗阻运动并没有影响血清中雌二醇含量。

与此同时, 雌激素对人体耐力也有一定影响。Tornberg 等<sup>[40]</sup>针对功能性下丘脑性闭经女性耐力运动员的研究发现, 雌激素下降, 神经肌肉反应能力下降, 影响了运动员耐力水平; 另外, 动物实验的研究表明, 雌激素缺乏对小鼠肌细胞能量代谢和运动耐力产生不良影响<sup>[41-42]</sup>。Nagai 等<sup>[43]</sup>发现, 在去卵巢小鼠中雌激素的缺乏抑制了线粒体解耦联蛋白 3 的表达, ATP 生成受到了影响, 对其有氧运动能力造成了损伤, 而机体注射 (0.2 μg) 雌激素会缓解这一现象。Stott 等<sup>[44]</sup>给去势小鼠喂食三周雌激素胶囊 4.5 mg (50:50 雌二醇和胆固醇混合物) 后, 有效延长了小鼠跑轮的时长和距离。雌激素补充对线粒体功能有一定作用, Barbosa 等<sup>[45]</sup>发现, 去卵巢大鼠过氧化物酶体 γ 激活增殖体受体共激活物-1α

(peroxisome proliferator-activated receptor-γ co-activator 1, PGC-1α)、核呼吸因子 (nuclear respiratory factor 1, NRF-1) 和线粒体转录因子 A (mitochondrial transcription factor A, TFAM) 基因与蛋白质表达减少, 这些蛋白质参与了线粒体功能, 是否会有利于运动能力还需要进一步探讨。上述文献表明, 雌激素缺乏则有氧耐力下降, 而补充雌激素可以改善有氧耐力水平。

另外, 雌激素补充也影响肌肉收缩能力, Lai 等<sup>[46]</sup>在 C<sub>2</sub>C<sub>12</sub> 成肌细胞中添加雌二醇 (1 μmol/L) 后会发现, 其会导致细胞肌球蛋白调节轻链 (myosin regulatory light chain, RCL) 蛋白磷酸化增加, 进而促进细胞收缩。但雌激素补充对机体无氧能力的作用较小, 更倾向于对身体成分进行改善<sup>[47]</sup>。

## 3 运动对骨骼肌雌激素合成机制的影响

骨骼肌可以产生雌二醇, 与类固醇激素合成酶有关。Aizawa 等<sup>[48]</sup>发现, 从大鼠骨骼肌提取的成肌细胞, 检测到性激素合成酶, 且补充 DHEA 会促进肌细胞中雌二醇浓度增加。那么, 运动是否会对肌肉中雌激素合成机制产生影响?

### 3.1 运动通过DHEA促进雌激素生成

DHEA 和其硫酸盐 (dehydroepiandrosterone sulfate, DHEAS) 是人类最丰富的循环类固醇激素, 研究表明, 补充 DHEA 可以增加老年人免疫调节能力、肌肉质量与骨密度等。但也有研究认为 DHEA 的补充并不适用于所有人群, 且无法产生预期效果。

耐力运动促进了肌肉中 DHEA 增加。动物实验中发现雄性大鼠通过 8 周的运动训练 (25 m/min, 1 h, 5 d/week), 增加了肌肉 DHEA 浓度<sup>[49]</sup>。抗阻运动对肌肉 DHEA 也有一定促进作用。Horii 等<sup>[50]</sup>发现, 8 周的抗阻运动 (3 d/week) 会增加罹患 2 型糖尿病的雄性大鼠骨骼肌 DHEA 水平。Copeland 等<sup>[51]</sup>发现, 抗阻运动较耐力运动对 DHEAS 浓度影响更大, 抗阻运动可能比耐力运动造成更大的肌肉压力及运动损伤, 这就是解释了为什么在抗阻运动中睾酮和皮质醇变化更明显。且实验发现男性类固醇激素的合成主要与运动强度和运动方式有关, 而不是运动量<sup>[52]</sup>。不同性别, 抗阻运动对肌肉中 DHEAS 的影响不同。Nunes 等<sup>[53]</sup>对绝经期女性经过 16 周的抗阻训练 (3 d/week, 70% RM) 发现, 虽然肌肉力量有所增加, 但是 DHEAS 浓度并没有显著增加。目前也有一些研究认为, 抗阻运动主要是通过增强雄性激素, 如睾酮来改善肌肉状况, 与其他激素浓度并无明显关系<sup>[54]</sup>。

之前的研究报道, 补充 DHEA 会改善运动能力, 但 Igwebuike 等<sup>[55]</sup> 对其效果产生了质疑, 通过 12 周的运动干预可以观察到绝经期女性身体成分及体能得到改善, 但单独补充 50 mg/d DHEA 并不能引起变化。Chen 等<sup>[56]</sup> 的实验也表明, 体重负荷全身振动 (weight-loading whole-body vibration training, WWBV) 模型 (图 3) 和 DHEA 补充共同作用可以改善大鼠运动能力, 但单纯 10.2 mg/kg DHEA 补充并没有显著影响, DHEA 对运动能力的影响可能需要运动的共同结合。

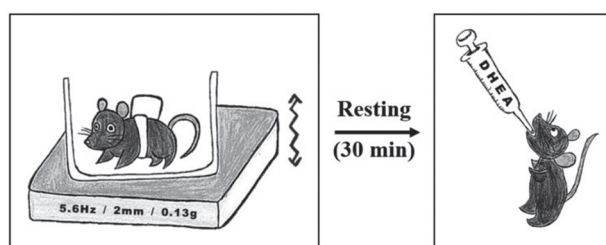


图3 WWBV和DHEA补充图<sup>[56]</sup>

### 3.2 运动通过芳香化酶促进雌激素生成

芳香化酶是雄激素转换为雌激素的限速酶, 芳香化酶在女性卵巢、脑内、脂肪和肌肉中等均有表达, 尤其在局部雌激素的合成过程中, 芳香化酶有重要作用。

耐力运动增加肌肉中芳香化酶的蛋白质和 mRNA 水平, Aizawa 等<sup>[37]</sup> 研究发现, 大鼠经过 12 周的跑台耐力运动 (30 min/d, 5 d/week), 腓肠肌芳香化酶 mRNA 和蛋白质水平均显著增强。Shi 等<sup>[35]</sup> 也发现, 去卵巢老年大鼠在长期有氧运动后骨骼肌芳香化酶水平显著升高, 雌激素水平也显著高于对照组, 这也可能是长期运动的适应现象。抗阻训练是改善肌肉质量的重要方式, 增加了骨骼肌中的 3 $\beta$ -HSD、17 $\beta$ -HSD 等表达, 但对肌肉中芳香化酶的研究较少。

人体和动物实验发现, 芳香化酶影响了骨骼肌糖代谢能力, 增强机体胰岛素敏感性。Gibb 等<sup>[18]</sup> 发现口服芳香化酶抑制剂 (1 mg/d, 6 周) 会影响成年男性胰岛素敏感性。Skarra 等<sup>[57]</sup> 发现口服芳香化酶抑制剂 (50  $\mu$ g/d, 1 周) 导致小鼠出现高胰岛素血症, 且芳香化酶基因敲除会导致小鼠糖代谢失调症状<sup>[58]</sup>, 是否芳香化酶缺乏会影响运动能力还有待后续研究。

## 4 小结与展望

雌激素作为一种固醇激素, 在维持肌肉抗氧

化功能、糖脂代谢能力和促进蛋白质代谢等方面有重要作用。运动尤其是耐力运动能促进骨骼肌雌二醇变化, 且补充雌激素可以提高运动耐力, 但对无氧能力的影响较小, 更倾向于对身体成分的改善。芳香化酶作为雌激素合成的限速酶, 耐力运动对其也有一定促进作用, 但抗阻运动对肌肉芳香化酶的研究较少。目前认为芳香化酶促进了骨骼肌糖代谢, 但是否芳香化酶的缺乏会影响运动能力还有待后续研究。

总之, 运动对骨骼肌内雌激素与雌激素代谢有一定影响, 但骨骼肌局部雌激素的生物学作用仍尚不明确, 在不同条件 (性别、年龄、个体运动能力、运动方式和强度) 下, 雌激素产生的效应还有待探讨。

## [参 考 文 献]

- [1] Muller ST, Keiler AM, Kraker K, et al. Influence of estrogen on individual exercise motivation and bone protection in ovariectomized rats. *Lab Anim*, 2018, 52: 479-89
- [2] Matsumine H, Hirato K, Yanaiharu T, et al. Aromatization by skeletal muscle. *J Clin Endocrinol Metab*, 1986, 63: 717-20
- [3] Grodin JM, Siiteri PK, MacDonald PC. Source of estrogen production in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab*, 1973, 36: 207-14
- [4] MacDonald PC, Madden JD, Brenner PF, et al. Origin of estrogen in normal men and in women with testicular feminization. *J Clin Endocrinol Metab*, 1979, 49: 905-16
- [5] Larionov AA, Vasyliov DA, Mason JI, et al. Aromatase in skeletal muscle. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2003, 84: 485-92
- [6] Bale TL, Dorsa DM. Cloning, novel promoter sequence, and estrogen regulation of a rat oxytocin receptor gene. *Endocrinology*, 1997, 138: 1151-8
- [7] Pappas TC, Gametchu B, Watson CS. Membrane estrogen receptors identified by multiple antibody labeling and impeded-ligand binding. *FASEB J*, 1995, 9: 404-10
- [8] Lowe DA, Baltgalvis KA, Greising SM. Mechanisms behind estrogen's beneficial effect on muscle strength in females. *Exerc Sport Sci Rev*, 2010, 38: 61-7
- [9] Barros RP, Gabbi C, Morani A, et al. Participation of ER $\alpha$  and ER $\beta$  in glucose homeostasis in skeletal muscle and white adipose tissue. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2009, 297: E124-33
- [10] Macneil LG, Baker SK, Stevic I, et al. 17 $\beta$ -estradiol attenuates exercise-induced neutrophil infiltration in men. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2011, 300: R1443-51
- [11] Dieli-Conwright CM, Spektor TM, Rice JC, et al. Hormone therapy attenuates exercise-induced skeletal muscle damage in postmenopausal women. *J Appl Physiol* (1985), 2009, 107: 853-8

- [12] Feng X, Li GZ, Wang S. Effects of estrogen on gastrocnemius muscle strain injury and regeneration in female rats. *Acta Pharmacol Sin*, 2004, 25: 1489-94
- [13] Michelucci A, Boncompagni S, Canato M, et al. Estrogens protect galsequestrin-1 knockout mice from lethal hyperthermic episodes by reducing oxidative stress in muscle. *Oxid Med Cell Longev*, 2017, 2017:1-15
- [14] Vasconsuelo A, Milanese L, Boland R. 17 $\beta$ -estradiol abrogates apoptosis in murine skeletal muscle cells through estrogen receptors: role of the phosphatidylinositol 3-kinase/Akt pathway. *J Endocrinol*, 2008, 196: 385-97
- [15] Torres MJ, Ryan TE, Lin CT, et al. Impact of 17 $\beta$ -estradiol on complex I kinetics and H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> production in liver and skeletal muscle mitochondria. *J Biol Chem*, 2018, 293: 16889-98
- [16] Min W, Fang P, Huang G, et al. The decline of whole-body glucose metabolism in ovariectomized rats. *Exp Gerontol*, 2018, 113: 106-12
- [17] Enns DL, Tiidus PM. The influence of estrogen on skeletal muscle: sex matters. *Sports Med*, 2010, 40: 41-58
- [18] Gibb FW, Homer NZ, Faqehi AM, et al. Aromatase inhibition reduces insulin sensitivity in healthy men. *J Clin Endocrinol Metab*, 2016, 101: 2040-6
- [19] Prestes J, Leite RD, Pereira GB, et al. Resistance training and glycogen content in ovariectomized rats. *Int J Sports Med*, 2012, 33: 550-4
- [20] Narasimhan A, Sampath S, Jayaraman S, et al. Estradiol favors glucose oxidation in gastrocnemius muscle through modulation of insulin signaling molecules in adult female rats. *Endocr Res*, 2013, 38: 251-62
- [21] Carrington LJ, Bailey CJ. Effects of natural and synthetic estrogens and progestins on glycogen deposition in female mice. *Horm Res*, 1985, 21: 199-203
- [22] Severi MTM, Chingui LJ, Delfino G, et al. The estrogen effect on glycogen reserves of denervated skeletal muscles of female rats. *Rev Bras Fisioter*, 2007, 11: 13-7
- [23] Garrido P, Salehzadeh F, Duque-Guimaraes DE, et al. Negative regulation of glucose metabolism in human myotubes by supraphysiological doses of 17 $\beta$ -estradiol or testosterone. *Metabolism*, 2014, 63: 1178-87
- [24] Diel P. The role of the estrogen receptor in skeletal muscle mass homeostasis and regeneration. *Acta Physiol (Oxf)*, 2014, 212: 14-6
- [25] Orsatti FL, Maestá N, de Oliveira EP, et al. Adding soy protein to milk enhances the effect of resistance training on muscle strength in postmenopausal women. *J Diet Suppl*, 2018, 15: 140-52
- [26] Pollanen E, Kangas R, Horttanainen M, et al. Intramuscular sex steroid hormones are associated with skeletal muscle strength and power in women with different hormonal status. *Aging Cell*, 2015, 14: 236-48
- [27] Qaisar R, Renaud G, Hedstrom Y, et al. Hormone replacement therapy improves contractile function and myonuclear organization of single muscle fibres from postmenopausal monozygotic female twin pairs. *J Physiol*, 2013, 591: 2333-44
- [28] Tiidus PM, Lowe DA, Brown M. Estrogen replacement and skeletal muscle: mechanisms and population health. *J Appl Physiol* (1985), 2013, 115: 569-78
- [29] Tanideh N, Sheikhan HS, Salesi M, et al. Effects of endurance exercise and estrogen supplementation on the proliferation of satellite cells. *Comp Clin Pathol*, 2014, 23: 1645-9
- [30] Mangan G, Bombardier E, Mitchell AS, et al. Oestrogen-dependent satellite cell activation and proliferation following a running exercise occurs via the PI3K signalling pathway and not IGF-1. *Acta Physiol (Oxf)*, 2014, 212: 75-85
- [31] Zhao C, Li J, Cheng M, et al. Estrogen maintains skeletal muscle in septic rats associated with altering hypothalamic inflammation and neuropeptides. *Horm Metab Res*, 2017, 49: 221-8
- [32] La Colla A, Vasconsuelo A, Milanese L, et al. 17 $\beta$ -estradiol protects skeletal myoblasts from apoptosis through p53, Bcl-2, and FoxO families. *J Cell Biochem*, 2017, 118: 104-15
- [33] Vasconsuelo A, Milanese L, Boland R. Participation of HSP27 in the antiapoptotic action of 17 $\beta$ -estradiol in skeletal muscle cells. *Cell Stress Chaperones*, 2010, 15: 183-92
- [34] Haines M, McKinley-Barnard SK, Andre TL, et al. Skeletal muscle estrogen receptor activation in response to eccentric exercise up-regulates myogenic-related gene expression independent of differing serum estradiol levels occurring during the human menstrual cycle. *J Sports Sci Med*, 2018, 17: 31-9
- [35] Shi R, Tian X, Feng Y, et al. Expression of aromatase and synthesis of sex steroid hormones in skeletal muscle following exercise training in ovariectomized rats. *Steroids*, 2019, 143: 91-6
- [36] Yoon JR, Ha GC, Ko KJ, et al. Effects of exercise type on estrogen, tumor markers, immune function, antioxidant function, and physical fitness in postmenopausal obese women. *J Exerc Rehabil*, 2018, 14: 1032-40
- [37] Aizawa K, Iemitsu M, Maeda S, et al. Endurance exercise training enhances local sex steroidogenesis in skeletal muscle. *Med Sci Sports Exerc*, 2011, 43: 2072-80
- [38] Ha MS, Son WM. Combined exercise is a modality for improving insulin resistance and aging-related hormone biomarkers in elderly Korean women. *Exp Gerontol*, 2018, 114: 13-8
- [39] Haun CT, Mobley CB, Vann CG, et al. Soy protein supplementation is not androgenic or estrogenic in college-aged men when combined with resistance exercise training. *Sci Rep*, 2018, 8: 11151
- [40] Tornberg AB, Melin A, Koivula FM, et al. Reduced neuromuscular performance in amenorrheic elite endurance athletes. *Med Sci Sports Exerc*, 2017, 49: 2478-85
- [41] Morishima A, Grumbach MM, Simpson ER, et al. Aromatase deficiency in male and female siblings caused by a novel mutation and the physiological role of estrogens. *J Clin Endocrinol Metab*, 1995, 80: 3689-98
- [42] Shetty G, Krishnamurthy H, Krishnamurthy HN, et al. Effect of estrogen deprivation on the reproductive physiology

- of male and female primates. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 1997, 61: 157-66
- [43] Nagai S, Ikeda K, Horie-Inoue K, et al. Estrogen modulates exercise endurance along with mitochondrial uncoupling protein 3 downregulation in skeletal muscle of female mice. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016, 480: 758-64
- [44] Stott NL, Abreu MR, Cates BE, et al. Prolonged effects of elevated 17 $\beta$ -estradiol on physical activity after orchidectomy. *Med Sci Sports Exerc*, 2018, 50: 1588-95
- [45] Barbosa MR, Shiguemoto GE, Tomaz LM, et al. Resistance training and ovariectomy: ontagonic effects in mitochondrial biogenesis markers in rat skeletal muscle. *Int J Sports Med*, 2016, 37: 841-8
- [46] Lai S, Collins BC, Colson BA, et al. Estradiol modulates myosin regulatory light chain phosphorylation and contractility in skeletal muscle of female mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2016, 310: E724-33
- [47] Wilborn C, Taylor L, Poole C, et al. Effects of a purported aromatase and 5 $\alpha$ -reductase inhibitor on hormone profiles in college-age men. *Int J Sport Nutr Exerc Metab*, 2010, 20: 457-65
- [48] Aizawa K, Iemitsu M, Maeda S, et al. Expression of steroidogenic enzymes and synthesis of sex steroid hormones from DHEA in skeletal muscle of rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2007, 292: E577-84
- [49] Sato K, Fujita S, Iemitsu M. Dioscorea esculenta-induced increase in muscle sex steroid hormones is associated with enhanced insulin sensitivity in a type 2 diabetes rat model. *FASEB J*, 2017, 31: 793-801
- [50] Horii N, Sato K, Mesaki N, et al. Increased muscular 5 $\alpha$ -dihydrotestosterone in response to resistance training relates to skeletal muscle mass and glucose metabolism in type 2 diabetic rats. *PLoS One*, 2016, 11: e0165689
- [51] Copeland JL, Consitt LA, Tremblay MS. Hormonal responses to endurance and resistance exercise in females aged 19-69 years. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2002, 57: B158-65
- [52] Tremblay MS, Copeland JL, Van Helder W. Effect of training status and exercise mode on endogenous steroid hormones in men. *J Appl Physiol* (1985), 2004, 96: 531-9
- [53] Nunes PR, Barcelos LC, Oliveira AA, et al. Muscular strength adaptations and hormonal responses after two different multiple-set protocols of resistance training in postmenopausal women. *J Strength Cond Res*, 2017: 1-20
- [54] Häkkinen K, Pakarinen A, Kraemer WJ, et al. Basal concentrations and acute responses of serum hormones and strength development during heavy resistance training in middle-aged and elderly men and women. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2000, 55: B95-105
- [55] Igwebuike A, Irving BA, Bigelow ML, et al. Lack of dehydroepiandrosterone effect on a combined endurance and resistance exercise program in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008, 93: 534-8
- [56] Chen YM, Lee HC, Chen MT, et al. Dehydroepiandrosterone supplementation combined with Weight-Loading Whole-Body Vibration Training (WWBV) affects exercise performance and muscle glycogen storage in middle-aged C57BL/6 mice. *Int J Med Sci*, 2018, 15: 564-73
- [57] Skarra DV, Hernándezcarretero A, Rivera AJ, et al. Hyperandrogenemia induced by letrozole treatment of pubertal female mice results in hyperinsulinemia prior to weight gain and insulin resistance. *Endocrinology*, 2017, 158: 2988-3003
- [58] Van MS, Steinberg GR, Jørgensen SB, et al. Effects of estrogens on adipokines and glucose homeostasis in female aromatase knockout mice. *PLoS One*, 2015, 10: e0136143