

# Influencia del sexo y el estrógeno sobre el recambio proteico musculotendinoso en reposo y después del ejercicio

Mette Hansen y Michael Kjaer

Section of Sport Science, Department of Public Health, Aarhus University, Aarhus, Denmark; and Institute of Sports Medicine, Bispebjerg Hospital, and Centre of Healthy Aging, Faculty of Health and Medical Sciences, University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark.

## INTRODUCCIÓN

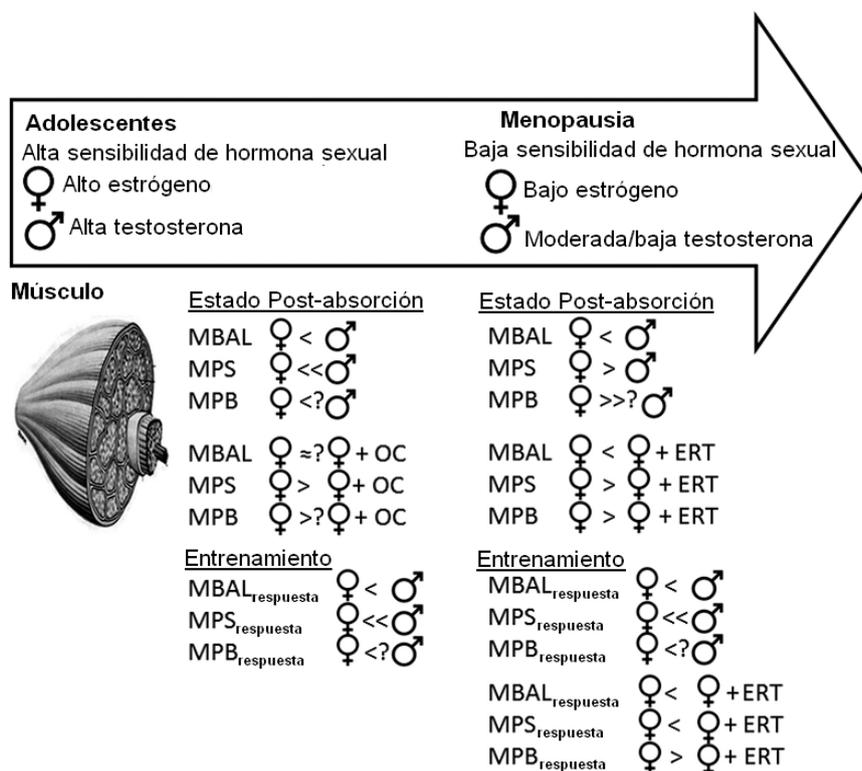
Las mujeres adultas sanas tienen menos masa muscular absolutamente y relativamente que los hombres. Es más, las diferencias sexuales en el tendón y la estructura de los ligamentos y las propiedades biomecánicas han sido reportadas (21), y éstas pueden tener implicaciones para la adaptación al entrenamiento y el riesgo de desarrollar lesiones deportivas. El tamaño y la composición de músculo y tendones son determinados por el equilibrio entre las tasas de síntesis y las tasas de degradación de proteínas estructurales en tejidos específicos. El equilibrio de proteína neta es influenciado por los estímulos externos como la alimentación y el ejercicio pero también por el perfil hormonal.

Como las mujeres generalmente tienen una esperanza de vida más larga que los hombres y experimentan una disminución rápida de la masa muscular y la fuerza alrededor del momento de la menopausia (27), ellas son vulnerables a la debilidad relacionada con la edad y la morbilidad. En suma, el envejecimiento está asociado con la acumulación de grasa y colágeno, tejido conectivo rico en el tejido del músculo esquelético, lo que reduce la calidad del músculo (la fuerza voluntaria máxima por área transversal (CSA) (27). Estos cambios pueden relacionarse al menos en parte a los cambios hormonales dependientes de la edad durante el envejecimiento.

El ejercicio físico regular se recomienda como parte de un estilo de vida sano, pero se necesitan adaptaciones en el sistema del músculo esquelético para impedir las lesiones durante las cargas. Se reportan diferencias sexuales en el riesgo de lesión que pueden explicarse por diferencias anatómicas/biomecánicas o diferencias en el estado de entrenamiento o la exposición a las cargas. Sin embargo, las hormonas sexuales también pueden influir en la composición y función del tejido y, por consiguiente, el riesgo de lesiones.

Los estrógenos son una clase de moléculas de esteroide de los que las mujeres tienen aproximadamente cuatro veces la cantidad comparada con los hombres hasta la menopausia. Los receptores del estrógeno (ER) se han localizado dentro del tejido del músculo esquelético pero también en los tendones y ligamentos. Las importantes acciones de los estrógenos endógenos son mediadas por los ER que se sintetizan en muchos tipos de células en dos formas de proteínas, ER-alfa y ER-beta, que funcionan como factores de transcripción una vez que une a su complejo molecular.

El propósito de esta revisión es resaltar las diferencias sexuales en el recambio de la proteína musculotendinosa, con un enfoque específico sobre la influencia del estrógeno endógeno y exógeno. Nosotros suponemos que el estrógeno influye en el recambio de las proteínas del músculo esquelético y del tejido conectivo en reposo en la fase postabsorción, junto con la mejora de la sensibilidad a los estímulos anabólicos (Fig. 1).



**Figura 1.** Visión general de la influencia hipotética del sexo, administración de estrógeno y de estrógenos sobre el recambio proteico del músculo esquelético. MBAL indica balance muscular proteico; MPS, síntesis de proteínas musculares; MPB, degradación de proteínas musculares.

**Estado de post-absorción:** es decir, cuando el sistema digestivo está inactivo, lo que requiere entre aproximadamente 4-12 horas de ayuno en humanos.

Se han dirigido varios estudios para elucidar el rol del sexo y/o de las hormonas femeninas sobre el recambio de proteínas del músculo esquelético, tendón, y ligamentos, composición, y propiedades biomecánicas. Estos experimentos involucran estudios de laboratorio en cultivos celulares, estudios con animales, y estudios humanos que comparan a los hombres y mujeres, las mujeres a través de la fase de sus ciclos menstruales, y mujeres que ingieren hormonas femeninas exógenas. En el siguiente artículo, el enfoque primario está en los datos de estudios humanos en los que la tasa de síntesis de proteínas ha sido medida. Para comprobar la influencia del sexo u hormonas de la mujer sobre el músculo esquelético, los datos adicionales (gen y expresión de proteínas, propiedades biomecánicas, etc.) serán incluidos. La influencia estrogénica sobre el músculo esquelético en los hombres es inferida y no discutida directamente.

## **EFFECTOS DE HORMONAS FEMENINAS EN EL RECAMBIO DE PROTEÍNAS Y MASA MUSCULAR**

### **Diferencias sexuales en el recambio de proteínas del músculo en el estado de postabsorción son dependientes de la edad**

Los cambios en la masa muscular son determinados por el equilibrio entre la síntesis y degradación de proteínas contráctiles y estructurales del músculo, las proteínas miofibrilares. Las diferencias sexuales en la composición corporal son evidentes desde el nacimiento pero se logran principalmente durante los años jóvenes. Durante la madurez, la masa muscular es bastante estable en ambos sexos hasta la edad de aproximadamente 60 años, después de que disminuye. No obstante, el aumento en la masa muscular puede inducirse por el entrenamiento de la fuerza, y la pérdida del músculo es experimentada en respuesta a la inmovilización y/o enfermedad. Por razones éticas, la tasa de síntesis de proteínas miofibrilar, a nuestro conocimiento, no ha sido medida en chicas y chicos jóvenes para documentar el establecimiento de una diferencia sexual en la masa muscular. El aumento progresivo en la masa muscular en los chicos adolescentes, en contraste con las chicas adolescentes, es asociado con una elevación en la secreción de testosterona, lo que hace pensar en un vínculo causal al menos entre la testosterona y el crecimiento muscular en los chicos jóvenes.

No obstante, en el anciano, una tasa de síntesis de proteínas de músculo inferior se ha observado en hombres comparados con las mujeres post-menopáusicas emparejados por edad, aún cuando el nivel de cortisol de 10 veces más alto en los hombres comparado con las mujeres (18,35,36). La última observación puede explicarse hipotéticamente por la exposición a largo plazo a la testosterona que reduce la sensibilidad anabólica en los hombres (18). Sin embargo, más probablemente es que la diferencia sexual en la síntesis de proteínas del músculo en el anciano se explica por la marcada disminución en el estrógeno en las mujeres después de la menopausia. La tasa de síntesis de proteínas del músculo no solamente es superior en los hombres comparado con mujeres de la misma edad, sino también comparado con mujeres premenopáusicas (37). Una inhibición del estrógeno sobre la masa muscular es apoyada por algunos estudios con animales (40). Aunque la tasa de síntesis de proteínas del músculo está mejorada en las mujeres ancianas, ellas todavía experimentan una pérdida acelerada de la masa muscular alrededor de la menopausia (27). Esto puede explicarse por una tasa de síntesis de proteínas superior en las mujeres postmenopáusicas que es contrarrestada por un incremento de la degradación de las proteínas. Tanto una sobreexpresión estimuladora como inhibitoria de los genes de crecimiento reguladores del músculo se ha reportado en mujeres postmenopáusicas comparado con mujeres premenopáusicas (37). Es más, una disminución en el estrógeno cerca de la menopausia puede tener un efecto negativo en el equilibrio de las proteínas del músculo, y por consiguiente, de la masa muscular, reduciendo la sensibilidad a los estímulos anabólicos como la alimentación y el ejercicio de fuerza (será discutido después).

### **Diferencias sexuales dependientes de la edad en la respuesta a los estímulos anabólicos**

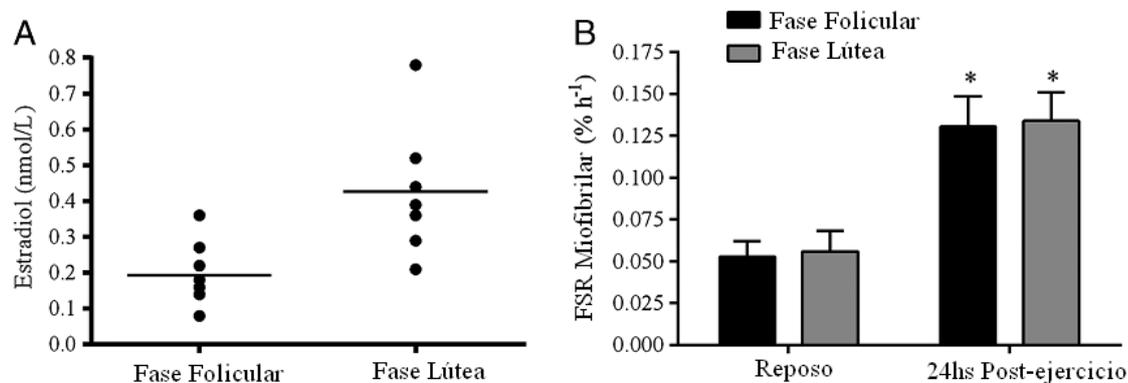
Si hay una diferencia sexual en cómo el recambio de proteínas del músculo es afectado por los estímulos anabólicos en los adolescentes, no está clara, pero el establecimiento de la diferencia sexual sobre la masa muscular indica esto. En los adultos jóvenes y de mediana edad, allí parece no haber ninguna diferencia sexual perceptible en el crecimiento muscular relativo en respuesta al entrenamiento. Es más, ninguna diferencia sexual en la síntesis de proteínas miofibrilares en respuesta a la ingesta de 25 g de proteínas de suero o el ejercicio de fuerza extenuante acoplado con la ingesta de 25 g de proteína de suero, se observó entre hombres (n = 8) y mujeres (n = 8) jóvenes, a pesar del hecho de que el área inducida por el ejercicio bajo la curva de la testosterona era 45 veces mayor en los hombres que en las mujeres en la primer hora del período de recuperación después del ejercicio (42). Similarmente, ninguna diferencia sexual significativa en la tasa de síntesis de proteínas mixtas del músculo esquelético en respuesta a la hiperinsulinemia-hiperaminoacidemia en mujeres y hombres de mediana edad y no obesos mayores de edad, ha sido reportada, pero la respuesta típicamente se atenuó en los ancianos comparados con los sujetos de mediana edad, sobre todo en las mujeres (36). En contraste, un dimorfismo sexual significativo en respuesta a la ingesta de comida mixta se ha observado en adultos obesos de 65 a 80-años de edad (35). La tasa de síntesis de proteínas mixtas del músculo esquelético aumentó en los hombres en respuesta a la alimentación, mientras que ningún cambio significativo se descubrió en las mujeres (35). En la línea con esto, la iniciación de la traducción de proteínas parecería ser estimulada por la alimentación en los hombres (mayor fosforilación de las eIF4<sup>Eser209</sup> y eIF4E-BP1<sup>thr27/46</sup> musculares) pero no en las mujeres (35). Esto indica que las mujeres ancianas comparado con los hombres, experimentan una reducción en la capacidad para responder a los estímulos anabólicos de la alimentación después de la menopausia cuando el estrógeno está reducido. Aún más investigación se necesita para clarificar si el efecto depende del grado de adiposidad. En apoyo de una diferencia sexual en la respuesta a los estímulos anabólicos, una disminución en la respuesta al entrenamiento de la fuerza se ha observado en mujeres post-menopáusicas comparadas con hombres emparejados en la edad después de 26 semanas de entrenamiento de los extensores de la rodilla 3 veces por semana (1). Es más, nosotros no descubrimos ninguna diferencia en la tasa de síntesis fraccional de proteína miofibrilar (FSR) en las mujeres postmenopáusicas entre la pierna que había realizado ejercicio de fuerza extenuante y la pierna contralateral de control 24 hs después de terminar el ejercicio (16). En contraste, nosotros observamos un aumento significativo en la tasa de la síntesis de proteínas miofibrilares en respuesta al ejercicio de fuerza en mujeres ancianas que tenían un nivel de estrógeno comparable a las de las mujeres jóvenes debido al uso de terapia de reemplazo de estrógeno (ERT) (16). La última observación resalta la importancia de una investigación más completa del efecto del estrógeno en el recambio de proteínas del músculo esquelético en los grupos de mujeres con niveles variantes de estrógeno, sobre todo porque las mujeres y hombres difieren de tantas maneras que complican la clarificación del efecto aislado de las hormonas sexuales. La elevación en la testosterona en respuesta al entrenamiento puede jugar un rol importante para la adaptación al entrenamiento de la fuerza en los hombres; mientras que en las mujeres premenopáusicas, el estrógeno puede intensificar la sensibilidad a los estímulos anabólicos. Si este es el caso, ninguna diferencia

sexual en el recambio de proteínas del músculo durante la madurez puede disimular las diferencias en los mecanismos subyacentes que llevan a comparables tasas de síntesis de proteínas del músculo esquelético y mantenimiento de la diferencia sexual sobre masa muscular inducida durante los años de la adolescencia.

#### Influencia de las hormonas femeninas endógenas sobre el músculo esquelético en las mujeres jóvenes

Estudios de cultivo celular muscular y de animales han mostrado divergentes resultados cuando llevan al efecto del estrógeno sobre la masa muscular y la síntesis y la degradación de proteínas del músculo esquelético. Por ejemplo, en ratas ovariectomizadas, jóvenes, en crecimiento, la administración de estrógeno inhibió la síntesis de proteínas del músculo y el crecimiento muscular (40); mientras que en novillos castrados jóvenes, implantes de 17A-estradiol intensificó la hipertrofia muscular probablemente aumentando la activación y la proliferación de células satélite (26). Los resultados divergentes pueden relacionarse a la ruta de la administración de los componentes del estrógeno y el diseño de las pruebas. En suma, el efecto del estrógeno puede ser dependiente de las especies, y la transferibilidad de los datos de las pruebas animales a los seres humanos es en general problemática porque los ciclos menstruales y los perfiles hormonales sexuales difieren sustancialmente entre las especies. El enfoque en lo siguiente está en el efecto de las hormonas femeninas en el recambio de proteínas del músculo esquelético en los sujetos humanos.

Las concentraciones sanguíneas de las hormonas femeninas cambian durante el ciclo menstrual, con bajo estrógeno y progesterona durante la fase folicular temprana (FP), seguido por un pico en el estrógeno sólo antes de la ovulación, y altas concentraciones de estrógeno y progesterona durante la fase lútea (LP). Las mediciones en ambas fases del ciclo menstrual, por lo tanto, deben permitir la detección de los efectos de las hormonas femeninas en el recambio de las proteínas del músculo esquelético. En una prueba transversal, se midió la FSR de proteína miofibrilar en 8 mujeres jóvenes 2 a 3 días después del comienzo de la menstruación, (Fase folicular) y 7 mujeres 4 días después de un test de ovulación positivo (fase lútea) (23). Aunque había, en promedio, una diferencia del doble en el estrógeno circulante y una marcada diferencia en la progesterona entre las fases menstruales, no se pudo descubrir ninguna diferencia significativa entre los grupos en la fase postabsorción o en respuesta al ejercicio extenuante. Esto puede relacionarse al solapamiento en los niveles de estrógeno individual entre las fases y el diseño transversal (Fig. 2) (23). Finalmente, el estrógeno y progesterona pueden tener efectos divergentes sobre la tasa de síntesis de proteínas del músculo, que pueden contrarrestarse entre sí. Esto es soportado por datos 'in vitro' en animales (ver revisión de Oosthuysen y Bosch (25)). Sin embargo, el efecto separado de las hormonas circulantes endógenas de la mujer en el recambio de las proteínas del músculo esquelético en las mujeres premenopáusicas todavía no está claro. Estudios más extensos que midan el recambio de proteínas del músculo esquelético a través del ciclo menstrual en estado postabsorción, estado alimentado, y en respuesta al ejercicio, deben ser realizados.



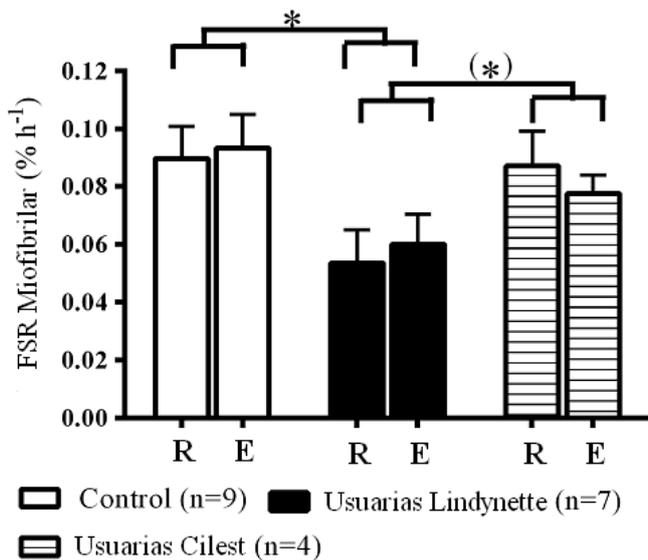
**Figura 2.** Estradiol en plasma (A) y síntesis de la tasa fraccionada (FSR) de proteínas miofibrilares del músculo (B) en la fase folicular y en la fase lútea del ciclo menstrual. La línea recta en (A) representa el valor promedio de las mujeres. \* Significativamente diferente del valor de reposo en  $P < 0.05$  (23).

(Reimpreso de (23). Copyright \* 2006 The American Physiological Society. Usado con permiso.)

#### Los anticonceptivos orales perturban la regulación del recambio de las proteínas del músculo esquelético

El uso de anticonceptivos orales (pastillas anticonceptivas) está extendido entre las mujeres fecundas jóvenes para la anticoncepción y la regulación menstrual y para disminuir el acné o la dismenorrea. Se han reportado que las pastillas anticonceptivas no cambian la masa magra corporal. No obstante, la evidencia es limitada respecto al efecto de las pastillas anticonceptivas en el recambio de proteínas del músculo y cómo el uso de pastillas anticonceptivas actúa recíprocamente con la respuesta al ejercicio agudo y el entrenamiento regular. En una prueba clínicamente controlada, se observó una inferior FSR de las proteínas miofibrilares en las usuarias de pastillas anticonceptivas de tercera generación comparadas con las usuarias de pastillas anticonceptivas de segunda generación y controles cuando las sujetos se alimentaban con una bebida nutriente clínica comercial según su masa magra corporal individual cada 30 minutos durante un período de 5 horas posterior donde la FSR de proteínas miofibrilares era determinada (Fig. 3) (14). El tipo de gestágenos sintéticos varía entre las pastillas anticonceptivas de segunda (norgestimato) y tercera (gestoden) generación y, por consiguiente, difiere en general en las propiedades androgénicas.

Esto puede explicar el efecto diferencial de las pastillas anticonceptivas en la FSR miofibrilar. Pero la clarificación es necesaria con respecto a los efectos aislados del estradiol sintético y los diferentes tipos de gestágenos sintéticos en el recambio de proteínas del músculo esquelético y en respuesta al ejercicio en mujeres premenopáusicas. Los resultados preliminares indican que el uso de un cierto tipo de pastillas anticonceptivas está asociado con una baja FSR de las proteínas miofibrilares, pero el efecto sobre la tasa de degradación de las proteínas miofibrilares y, por consiguiente, el recambio global de las proteínas neas y el equilibrio de las proteínas, no está claro.



**Figura 3.** Tasa de síntesis fraccionada miofibrilar (FSR) en reposo y 24 hs después del ejercicio en usuarias de anticonceptivos orales (pastillas anticonceptivas) o no usuarias de pastillas anticonceptivas (Control). Los valores son promedios  $\pm$ SEM. Análisis de varianzas bidireccional (una repetición). \*P <0.05 control versus usuarias de pastillas anticonceptivas Lindynette. \*P = 0.098, usuarias de pastillas anticonceptivas Lindynette versus usuarias de pastillas anticonceptivas Cilest (14). (Reimpreso de (14). Copyright \* 2009 John Wiley and Sons. Usado con permiso.)

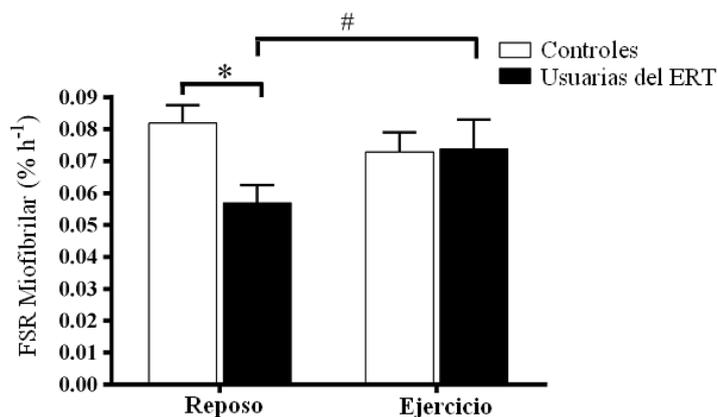
### La ERT reduce la pérdida de músculo en las mujeres postmenopáusicas

La menopausia es la cesación de la vida reproductora de una mujer donde el nivel del estrógeno se reduce a un nivel despreciable. Esto típicamente ocurre en las mujeres durante sus años cuarenta finales o al principio de sus cincuenta años. En base a datos transversales, se ha supuesto que hay un vínculo entre la disminución acelerada en la masa muscular, fuerza, y la función física alrededor del momento de la menopausia y la reducción en el estrógeno (27). Sin embargo, ningún vínculo causal ha sido establecido entre la disminución dependiente de la edad en el estrógeno y la pérdida de fuerza y de masa muscular. No obstante, se han observado asociaciones positivas entre las concentraciones de estradiol en suero y la masa muscular y la fuerza en las mujeres postmenopáusicas (41).

Una disminución en la masa muscular es inducida por un balance negativo neto en las proteínas del músculo. En un reciente estudio, la administración transdermal de estradiol a mujeres postmenopáusicas para intensificar el estradiol circulante a un nivel comparable a las mujeres jóvenes, no cambió la tasa de síntesis de proteínas del músculo esquelético (37). Es más, la tasa de síntesis de proteínas del músculo esquelético es mejorada después de la menopausia comparado con las mujeres premenopáusicas (37), aún cuando la masa del músculo esquelético está declinando. Parece contrario a la intuición, pero puede ser explicado por un marcado aumento de las tasas de degradación de proteínas del músculo esquelético en la menopausia, lo que condujo a una pérdida neta de proteínas musculares. Esta hipótesis es soportada por la administración oral de la terapia de reemplazo de hormona (HRT) a mujeres postmenopáusicas contrarrestando la mejora de la degradación de proteínas relacionada con la postmenopausia a través de la vía ubiquitina-proteosoma (29). Es más, conforme a un hipotética mejora del recambio de proteínas del músculo en las mujeres postmenopáusicas, los nuevos datos indican una activación de los genes del crecimiento muscular estimuladores e inhibitorios reguladores en mujeres postmenopáusicas comparadas con las mujeres premenopáusicas (37). Es más, en una prueba de doble ciego aleatorizada, el cambio transcripcional en el sistema de la ubiquitina-proteosoma se observó en controles después de un año de intervención en los primeros años postmenopausia, lo cual no se observó en las mujeres que recibieron HRT (29). En acuerdo con esta observación, la masa magra corporal fue reducida en el grupo de control pero mejorada en el grupo de HRT después de 1 año de intervención (29). Realmente, la mayoría de los estudios controlados aleatorizados han reportado que el HRT ayuda a mantener o igualar el aumento de la masa muscular, la fuerza muscular, y la función muscular cuando es usada al principio del período postmenopáusicos (41). Una prueba con gemelas que incluyó 13 pares de gemelas postmenopáusicas monocigóticas donde solamente uno de cada par había estado tomando la HRT, mostró que el tratamiento de HRT a largo plazo está asociado con una mayor potencia del músculo y una superior velocidad ambulante comparado con controles (30).

La HRT no sólo contiene el estrógeno sino también progestágeno sintético que complica la identificación de los efectos característicos de los progestágenos sintético y el estrógeno en el tejido musculotendinoso en la HRT. Hay datos para indicar que la terapia de reemplazo de progesterona mejora la síntesis de proteínas del músculo en las mujeres postmenopáusicas (37). Pero si la terapia de reemplazo de progesterona mejora la masa del músculo esquelético o al menos ayuda a mantener la masa muscular en las mujeres postmenopáusicas, esto no se ha estudiado para nuestro conocimiento. El efecto aislado del reemplazo de estrógeno ha sido estudiado en un número limitado de pruebas humanas (16,37). Muchas mujeres histerectomizadas reciben la ERT que contiene sólo estradiol. Por lo tanto, nosotros incluimos a mujeres histerectomizadas que usan la ERT oral y las mujeres postmenopáusicas de igual edad que estaban caracterizadas por los mismos niveles bajos de estrógeno (16). La FSR de proteína miofibrilar fue inferior en el estado postabsorción en las usuarias de la ERT comparadas con las mujeres postmenopáusicas de la misma edad (Fig. 4)(16). Esto puede relacionarse al estrógeno en usuarias de ERT que lo elevan a un nivel correspondiente al de las mujeres premenopáusicas ya que una tasa superior de síntesis postabsorción de proteínas musculares en mujeres postmenopáusicas comparado con las mujeres premenopáusicas ha sido observado, como fue mencionado antes (37). Si esto es el caso, indica que la ERT oral inhibe la síntesis de proteínas del músculo esquelético en estado postabsorción. Sin embargo, no se puede excluir que la menor FSR de proteínas miofibrilares en las usuarias de ERT se relacionó al perfil de andrógenos que estaba reducida en las mujeres histerectomizadas (la 4-androstenediona, índice de andrógeno libre calculado, y testosterona s-libre) (16). En una reciente prueba, el reemplazo de estrógeno transdermal no cambió la síntesis de proteínas del músculo esquelético (37). Por lo tanto, puede indicarse que el efecto beneficioso principal de la administración exógena de estrógeno sobre la masa muscular en mujeres ancianas puede ser bajar la mayor tasa de degradación de proteínas del músculo esquelético y mejorar la sensibilidad a los estímulos anabólicos (lo último se discute después). En línea con esto, la administración de estrógeno oral redujo la oxidación

de la leucina en hombres comparado con tratamiento de placebo e indujo una mejora en el balance de las proteínas calculado como la diferencia entre de todo la síntesis y la degradación de proteínas de todo el cuerpo (9). Es más, en un estudio de doble ciego aleatorizado, Pöllänen y cols. (29) observaron que los cambios transcripcionales en el sistema de la ubiquitina-proteosoma en la menopausia se neutralizaban parcialmente también por la HRT. Si la administración de estrógeno exógeno ayuda a reducir la pérdida del músculo en otras situaciones catabólicas, como durante la enfermedad e inmovilización, necesita ser clarificado en estudios futuros.



**Figura 4.** La tasa de síntesis fraccional de proteína miofibrilar en reposo y 24 hs después del ejercicio en mujeres que usan la terapia de reemplazo de estrógeno (ERT) y en mujeres que no usan la ERT (Controles). Los valores son promedios  $\pm$ SEM. El análisis de varianzas bidireccional con medidas repetidas en un factor: Las usuarias de la ERT versus los Controles,  $P = 0.18$ ; reposo versus ejercicio,  $P = 0.34$ ; e interacción entre reposo o ejercicio y Controles o ERT,  $P = 0.005$ . \*  $P = 0.015$  ERT versus Controles. # $P = 0.010$  ERT de reposo versus ERT de ejercicio (16). (Reimpreso de (16). (Copyright \* 2012 Oxford University Press. Usado con permiso.)

Tomado juntos, los datos preliminares indican que el uso de la HRT oral puede ayudar a mantener la masa muscular y la función muscular después de la menopausia por medio de los progestágenos sintéticos que mejoran la síntesis basal de proteínas del músculo esquelético y el componente del estrógeno que reduce la tasa basal de degradación de las proteínas del músculo esquelético. El vínculo perdido primario en esta hipótesis son los datos sobre el efecto de las hormonas femeninas exógenas en la tasa de degradación de las proteínas miofibrilares.

#### La respuesta al ejercicio es mejorada por la ERT

Un hallazgo importante en nuestro estudio en mujeres histerectomizadas fue que el uso de ERT estuvo asociado con una mejor sensibilidad a la respuesta anabólica por ejercicio comparado con mujeres postmenopáusicas sanas de la misma edad (16).

Sólo las usuarias de la ERT experimentaron un aumento en la FSR de proteínas miofibrilares en respuesta al ejercicio de fuerza extenuante (10 series de 10 repeticiones, 10-12 MR), lo que indica que mejorando los niveles de estrógeno circulante en mujeres ancianas a un nivel comparable a aquéllos en las mujeres jóvenes, se puede contrarrestar la reducción en la sensibilidad a los estímulos anabólicos inducidos por el ejercicio de fuerza observados en las mujeres postmenopáusicas (1,16). En apoyo, Dieli-Conwright y cols. (6) reportaron que el perfil de expresión del gen miogénico en respuesta al ejercicio de fuerza de alta intensidad parece ser más anabólico en mujeres postmenopáusicas que recibieron la HRT comparado con los controles ya que el aumento inducido por el ejercicio en la expresión del ARNm de follistatina, miogenina, Myf5 y MRF4 fue significativamente mayor. En suma, la disminución en la expresión del ARNm de ubiquitina ligasa atrogina-1 específica muscular, MuRF-1, y miostatina en respuesta al ejercicio, fue reportada de significativamente más pronunciada en las usuarias de la HRT postmenopáusicas que en los controles, lo cual está a favor de un balance positivo de las proteínas del músculo esquelético (6).

Los estudios con animales apoyan una interacción positiva entre el estrógeno y el ejercicio. En ratas, la administración del estrógeno mejora la activación de las células satélite vía mecanismos relacionados a los ER después del ejercicio (39). Es más, en ratas que habían sido sometidas a 4 semanas de descarga, las ratas ovariectomizadas no recobraron nada de la masa muscular atrofiada durante 2 semanas de recarga, y experimentaron una fosforilación reducida de Akt y p70s6k (33). En contraste, las ratas con operación simulada recobraron su masa muscular y experimentaron un aumento en la activación de p70s6k, lo que apoya una activación de las vías de señalización anabólicas (33). La importancia del estrógeno para restaurar la masa muscular después de que la atrofia muscular, es apoyada por otras pruebas con animales donde la falta de estrógeno durante la rehabilitación resultó en una restauración del músculo inadecuada (2). Los estudios futuros deben apuntar a investigar la influencia sinérgica del ejercicio y de los progestágenos y estrógenos exógenamente administrados (separadamente y combinados) sobre el recambio de las proteínas miofibrilares, la masa del músculo esquelético, y la función física en las mujeres postmenopáusicas.

#### LA SEXO Y EL ESTRÓGENO INFLUENCIAN LA COMPOSICIÓN Y EL RECAMBIO DE PROTEÍNAS DEL COLÁGENO EN TENDONES Y LIGAMENTOS

La transmisión de fuerza desde el tejido del músculo esquelético es dependiente del tendón y los ligamentos conectados a los filamentos contráctiles del músculo. Cualquier influencia del estrógeno sobre el tendón y los ligamentos tendrían, por lo tanto, indirectamente un impacto sobre el tejido y función del músculo esquelético. En línea con esto, un riesgo reducido de daño muscular se ha reportado en mujeres comparadas con los hombres (31), lo que puede relacionarse a la rigidez del tendón que es inferior en las mujeres, por consiguiente, reduciendo la carga de tracción de los miofilamentos durante las contracciones musculares.

El colágeno es la proteína más abundante dentro del cuerpo entero y está presente en el tendón y ligamentos; en particular, hay una concentración alta de la proteína estructural Tipo I de colágeno. Las características de las fibras de colágeno y el recambio del colágeno influirán en las propiedades biomecánicas de la estructura. Es más, el tamaño del tendón y de los ligamentos impactan sobre la capacidad del tendón y ligamentos para resistir el esfuerzo de tensión durante las cargas porque un CSA mayor permite que la carga en el tejido se extiende a lo largo de una área más grande. Porque las lesiones de ligamentos y lesiones tendinosas son frecuentes (ej., tendinopatías y rupturas de tendón y ligamento) y costosamente para el individuo y la comunidad, es de gran importancia que nuestra comprensión con respecto a la regulación de los tendones y ligamentos - también respecto a las hormonas sexuales - se puede mejorar.

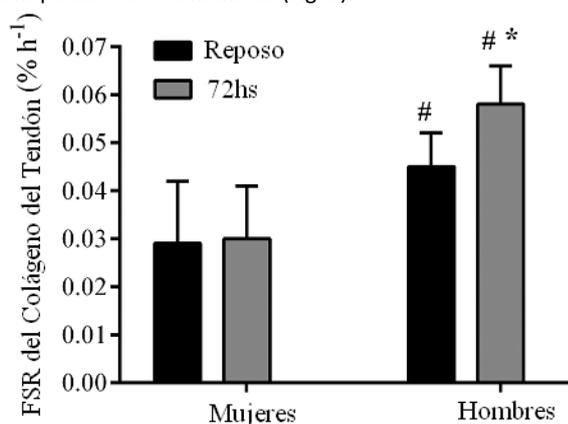
### Diferencias sexuales en el riesgo de Lesión del ligamento y el tendón.

Las diferencias sexuales en el riesgo de la lesión del tendón y del ligamento existen. No obstante, las discrepancias parecen depender de la ubicación anatómica. Las mujeres están en mayor riesgo que los hombres de sufrir una rotura del ligamento cruzado anterior (LCA). En contraste, las mujeres están en menor riesgo comparado con los hombres de sufrir una ruptura del tendón de Aquiles hasta la menopausia; de ahí en adelante, el riesgo es similar entre las mujeres y los hombres. En apoyo de una influencia de las hormonas femeninas, los cambios patológicos en el tendón de Aquiles parecen ser reducidos por la HRT después de la menopausia (5). De ahí, las hormonas femeninas pueden tener un efecto protector sobre los tendones y ligamentos, pero el dimorfismo sexual aumenta el riesgo de lesión del LCA solamente. Esta discrepancia en el riesgo de los diferentes tipos de lesiones dentro del tendón y ligamentos no es clara, pero pueden relacionarse al dimorfismo sexual en rasgos anatómicos/biomecánicos que aumentan el riesgo de lesiones del LCA en las mujeres. La influencia del estrógeno también puede diferir entre tendones y ligamentos anatómicamente diferentes debido a las diferencias en la composición del tejido, perfil de carga, y distribución y números de ER diferentes que pueden tener efectos divergentes. En resumen, ninguna única explicación para la disparidad del sexo en el riesgo se ha delineado.

### Diferencia sexual en el recambio de colágeno de ligamento y tendón y composición del tejido

Comparado con el LCA, el tendón patelar representa relativamente un tejido rico en colágeno fácilmente accesible para el estudio del recambio del tejido conectivo en un ambiente 'in vivo' en los humanos. Para investigar las diferencias basadas en el sexo en el recambio proteico del colágeno del tendón, nosotros medimos la FSR del colágeno del tendón patelar usando isótopos estables y técnicas de microdiálisis en reposo en hombres y mujeres jóvenes eumenorreicas (24). Una inferior FSR del colágeno del tendón se observó en las mujeres comparadas con los hombres, tanto en reposo como en respuesta al ejercicio (24). La tasa de degradación del colágeno del tendón no fue medida debido a las dificultades metodológicas. No obstante, Lemoine y cols. (20) observaron una masa del tendón patelar significativamente inferior en las mujeres que en los hombres y una tendencia ( $P = 0.08$ ) hacia un contenido de colágeno inferior por peso húmedo del tendón en las mujeres. En suma, el análisis de microscopía de transmisión electrónica de un LCA cadavérico ajustado al tamaño corporal mostró una reducida densidad de fibrillas de colágeno por área en mujeres, y la densidad de las fibrillas de colágeno se correlacionó significativamente en forma positiva a la rigidez del LCA tanto antes como después del ajuste para el tamaño del tendón (20). La rigidez reducida en las mujeres indica menos resistencia a la deformación durante la carga, lo que ha sido confirmado 'in vivo' mostrando un estrés superior y una deformación durante la carga del tendón patelar en las mujeres comparadas con los hombres (4). Parte de esta diferencia basada en el sexo sobre la rigidez del tendón patelar y el LCA también puede explicarse por una expresión superior del Tipo III de colágeno que se observa en el tendón patelar en las mujeres comparado con el de los hombres (38). El Tipo III de colágeno mejora las propiedades elásticas del tejido conectivo. Tomados juntos, los dimorfismos del sexo en la tasa de síntesis del colágeno, estructura, y propiedades mecánicas del tendón pueden explicar las diferencias sexuales en la susceptibilidad al romperse el tendón y los ligamentos. En línea con esto, la evaluación mecánica de fascículos de colágeno aislados del LCA en nuestro laboratorio demostró que el estrés último antes de la rotura fue significativamente mayor en los fascículos de hombres jóvenes comparados con el de las mujeres jóvenes, indicando una reducida calidad del LCA y de la fuerza en las mujeres (21).

La mayoría de las rupturas del LCA ocurre en los deportes. Los datos y estudios transversales de intervención han demostrado que la FSR del colágeno del tendón es mejorada después de la sobrecarga en los hombres, y la carga regular del tendón mejora la rigidez del tendón (absoluta y ajustada para el tamaño del tendón). Es más, la carga pesada induce la hipertrofia del tendón y, por consiguiente, reduce el estrés en el tejido durante la carga. No obstante, la capacidad para adaptarse al entrenamiento parece ser específica al sexo. Nosotros observamos una tasa de síntesis de colágeno del tendón mejorada comparada con el reposo en hombres jóvenes 72hs después de una hora de ejercicio extendiendo una sola pierna, mientras que ninguna diferencia se observó en las mujeres jóvenes entre los valores obtenidos en estado de reposo y después del ejercicio, aún cuando la intensidad relativa de la carga era similar (Fig. 5) (24). Es más, en una prueba transversal, nosotros no observamos ninguna diferencia en el CSA del tendón de Aquiles y del tendón patelar entre corredoras femeninas desentrenadas y entrenadas; visto que en los corredores varones bien entrenados, el CSA se comparó significativamente mucho mayor con los hombres desentrenados pero también se comparó con las mujeres desentrenadas y entrenadas, aún cuando el perfil e historia de entrenamiento no difería entre los sexos (Fig. 6) (21). En combinación, los datos sostienen una capacidad reducida para adaptarse al entrenamiento en las mujeres comparado con los hombres (Fig. 7).

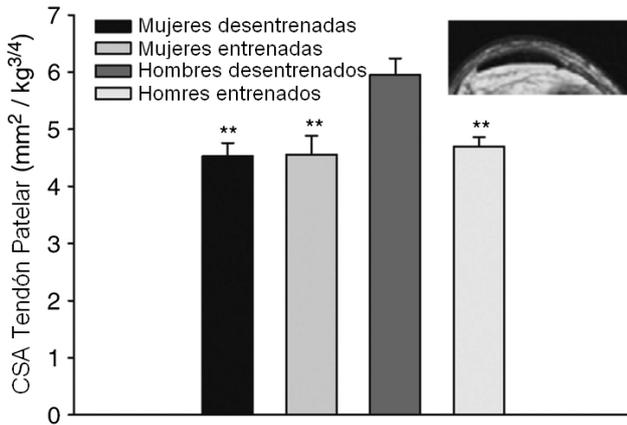


**Figura 5.** Comparación de la tasa de resíntesis fraccionada (FSR) del colágeno del tendón patelar en reposo y 72 hs después del ejercicio en mujeres y hombres. \* Significativamente diferente del valor de reposo,  $P < 0.05$ . #Significativamente diferente de las mujeres,  $P < 0.05$  (24). (Reimpreso (24). (Copyright \* 2007 The American Physiological Society. Usado con permiso.)

### El efecto de las hormonas sexuales circulantes sobre el recambio de colágeno del tendón y el ligamento

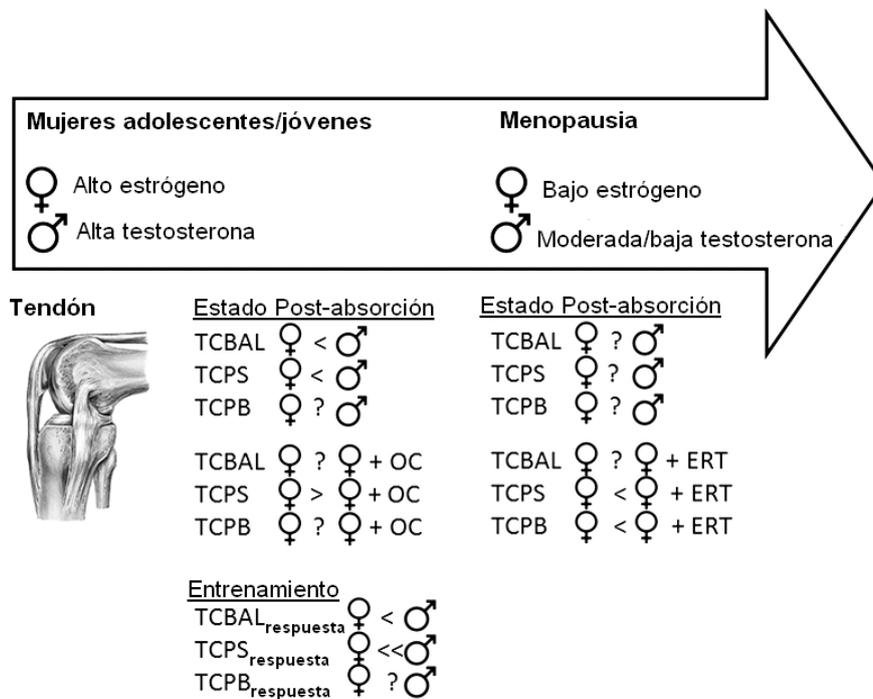
En base a nuestras observaciones de una tasa de síntesis de colágeno del tendón más alta en hombres jóvenes comparados con mujeres jóvenes, nosotros no pudimos concluir si esto es causado por un efecto estimulante de la testosterona o un efecto inhibitor de las hormonas femeninas u otras hormonas que difieren en las concentraciones entre los sexos.

La comprensión del efecto de la testosterona sobre los tendones y los ligamentos es a nuestro conocimiento casi inexistente. Hama y cols. (8) observaron que el contenido de colágeno dentro de la cápsula articular de la cadera de las ratas era significativamente mayor en las masculinas que en las hembras después de la maduración sexual, y administración de la testosterona a ratas orquiectomizadas masculinas mejoraron el contenido de colágeno y el diámetro de la fibrilla en la cápsula articular de la cadera. Esto indica que la diferencia entre los sexos puede explicarse al menos en parte por un nivel de testosterona superior en los hombres, pero hay una falta de datos humanos para apoyar esta hipótesis. No obstante, un estudio de entrenamiento en hombres y mujeres mayores de edad dan un poco de apoyo para el nivel de testosterona que influye en la adaptación del entrenamiento en los tendones (35). Después de 12 semanas de entrenamiento en esquí alpino, el cambio en la rigidez del tendón se frenó en las mujeres postmenopáusicas comparado con hombres mayores de edad (32), quienes se caracterizan notablemente por los niveles superiores de testosterona circulante que las mujeres, mientras que el estrógeno es comparable entre los sexos después de la menopausia (35). Se necesitan estudios futuros para clarificar el rol regulador de la testosterona en los tendones y ligamentos.



**Figura 6.** Área transversal (CSA) del tendón patelar determinada por imagen de resonancia magnética (MRI) para hombres y mujeres entrenados y desentrenados, normalizadas a la masa corporal. Los hombres entrenados tenían un CSA mayor que los hombres desentrenados ( $P < 0.01$ ); sin embargo, téngase en cuenta que las mujeres entrenadas tenían un CSA similar comparado con las mujeres desentrenadas. Una MRI del tendón patelar (21). (Reimpreso de (21). Copyright \* 2007 John Wiley and Sons. Usado con el permiso.)

El interés en saber el efecto del estrógeno la composición del tendón y del ligamento y el recambio proteico se ha estimulado después de la identificación de los ER en los ligamentos y tendones (17). A continuación, nosotros proveeremos evidencia que apoya la creencia de que el estrógeno influye sobre tendones y ligamentos (Fig. 7). Nuestra hipótesis de trabajo es que la exposición a largo plazo a niveles altos de estrógeno circulante influencia el recambio de colágeno del tendón y del ligamento, la composición y la función, y por consiguiente, la susceptibilidad a la lesión. En línea con esto, nosotros hemos observado una correlación negativa significativa entre el estradiol circulante y rigidez del tendón patelar ( $r = 0.53$ ,  $P = 0.04$ ) (11). Sin embargo, el conocimiento sobre el efecto del estrógeno endógeno sobre el recambio de colágeno del tendón y del ligamento es muy limitado. Por lo tanto, al día de hoy, nosotros tenemos que basar nuestra comprensión en pruebas que han manipulado el nivel del estrógeno por administración exógena de diferentes tipos de hormonas femeninas sintéticas.



**Figura 7.** Apreciación global de la influencia hipotética del sexo, estrógeno, y administración de estrógeno sobre el recambio proteico del colágeno del tendón. TCBAL, indica balance proteico del colágeno del tendón; TCPS, síntesis de proteínas del colágeno del tendón; TCPB, degradación de proteínas del colágeno del tendón. La hipótesis es en base a los datos de del tendón patelar y del tendón de Aquiles humano.

### La administración del estrógeno exógeno influye en los tendones

Cómo el uso de las pastillas anticonceptivas influyen las propiedades biomecánicas del tendón y el riesgo de lesiones del tendón y del ligamento, no está resuelto y los datos son limitados (3,11,19,22,28). No obstante, en un grupo de mujeres jóvenes que eran usuarias a largo plazo ( $7.2 \pm 2.1$  años) de pastillas anticonceptivas de baja dosis ( $n = 11$ ) o nunca usuarias de pastillas anticonceptivas ( $n = 12$ ), nosotros medimos la FSR del colágeno de tendón en reposo y en respuesta al ejercicio (11). Los grupos no difirieron en la edad, composición corporal, o estado de entrenamiento. La tasa de síntesis de colágeno del tendón fue medida en el tendón patelar en cada pierna 24 hs después de una hora de ejercicio de extensión con una sola pierna. Nosotros usamos una dosis de llenado sanguíneo de prolina marcada con isótopo estable seguida de biopsias del tendón patelar para cuantificar la FSR del colágeno del tendón. La síntesis del tendón también fue indirectamente medida a través de los cambios en el propéptido NH<sub>2</sub>-terminal del colágeno tipo I (PINP) en el líquido peritendinoso delante del tendón patelar. El PINP se escinde durante la síntesis de nuevas moléculas de colágeno tipo I. Los resultados del uso de ambos métodos indicaron que el uso de pastillas anticonceptivas está asociado con inferiores tasas de síntesis del colágeno del tendón. El mecanismo subyacente todavía no se conoce totalmente. El efecto de las pastillas anticonceptivas puede relacionarse o directamente a la exposición total de los componentes estrógenos (estrógeno endógeno y exógeno) y el contenido de estradiol sintético o a los gestágenos sintéticos en las pastillas anticonceptivas, o separadamente o combinadas. Nosotros no determinamos la concentración de etinil estradiol en la prueba pero, en el día del experimento, la concentración de estradiol circulante (s-17A-estradiol) era baja en ambos grupos debido a que las no usuarias que estaban siendo evaluadas en la fase folicular temprana y el uso de pastillas anticonceptivas suprimen la secreción endógena de estradiol. Así, los dos grupos de mujeres tuvieron una exposición contrastante al etinil estradiol con niveles mínimos de estrógeno endógeno. Nosotros no sabemos si el etinil estradiol actúa similarmente al estradiol dentro de los tendones y ligamentos, pero nosotros creemos que nuestra observación de una tasa de síntesis del colágeno del tendón inferior en las usuarias de pastillas anticonceptivas es causada por los efectos indirectos secundarios de las pastillas anticonceptivas. El uso de pastillas anticonceptivas fue asociado con notablemente concentraciones en suero inferiores y peritendinosas locales del factor I de crecimiento como la insulina (IGF-I), comparado con controles (15) y, en una prueba humana posterior, nosotros hemos demostrado que las inyecciones locales de IGF-I en el tendón patelar mejoraba la síntesis del colágeno del tendón comparado con las inyecciones salinas en el tendón contralateral (10).

En las mujeres ancianas con el bajo IGF-I circulante, nosotros observamos que el uso de ERT (conteniendo 17-estradiol) fue asociado con una tasa más alta de síntesis del colágeno del tendón comparado con las mujeres postmenopáusicas de la misma edad. Esta observación apoya que el estradiol tiene un efecto estimulante en la tasa de síntesis de colágeno del tendón pero también apoya la hipótesis de que las pastillas anticonceptivas inhiben la tasa de síntesis del tendón indirectamente reduciendo el efecto estimulador del IGF-I (Fig. 7). Diez mujeres histerectomizadas ancianas que eran usuarias a largo plazo de un ERT ( $17 \pm 3$  años) y se invitaron 10 mujeres postmenopáusicas con niveles despreciables de estrógeno circulante a participar en una prueba donde nosotros medimos la tasa de síntesis de colágeno del tendón patelar, características estructurales, y propiedades biomecánicas (12). Los grupos eran comparables en edad, composición corporal, nivel de actividad física, nivel de fitness, y fuerza muscular. Los resultados demostraron que las usuarias del ERT se caracterizaron por un porcentaje relativamente inferior de fibrillas con un diámetro grande, lo que puede dañar la resistencia a la sobrecarga debido a una capacidad reducida para introducir vínculos cruzados intramoleculares e intermoleculares en las fibrillas pequeñas. De acuerdo con esto, el uso del ERT fue asociado con una menor rigidez ajustada para las diferencias en el CSA del tendón. Es más, la tasa de síntesis de colágeno del tendón fue significativamente superior en usuarias de ERT comparadas con el grupo de control, y una tendencia hacia una correlación positiva entre el estradiol en suero y la FSR de colágeno del tendón se observó en las usuarias de ERT ( $r_2 = 0.41$ ,  $P = 0.06$ ). Similarmente, el marcador indirecto de la síntesis de la nueva molécula de colágeno PINP se correlacionó positivamente con el estradiol circulante en las usuarias del ERT ( $r_2 = 0.47$ ,  $P < 0.05$ ). La última correlación fue fortalecida incluyendo una de las mujeres recibiendo una dosis doble de ERT (4 mg·d<sup>-1</sup> de estradiol) ( $r_2 = 0.68$ ,  $P = 0.01$ ). La tasa más alta de síntesis del tendón se acopló con relativamente menos fibrillas de colágeno con un diámetro grande, lo que puede hacer pensar en un mayor recambio global del colágeno del tendón con el ERT comparado con los controles.

El estrógeno no puede influenciar sólo tendones y ligamentos en reposo sino que también influyen sobre la respuesta al ejercicio. Es interesante observar que, en las usuarias del ERT, cambios en la síntesis del tendón 24 hs después de un turno de entrenamiento de la fuerza se correlacionaron negativamente al s-estradiol. Una respuesta anabólica reducida al ejercicio es soportada por nuestra observación de una sensibilidad reducida al ejercicio en las usuarias de pastillas anticonceptivas comparado con las usuarias sin pastillas anticonceptivas (13). Mientras que la síntesis del tendón fue mejorada después del ejercicio en los controles, evaluada en la fase folicular del ciclo menstrual donde las concentraciones del estrógeno y de la progesterona son bajas, las usuarias de pastillas anticonceptivas no experimentaron un cambio en la respuesta al ejercicio (13). En suma, un aumento en la síntesis del colágeno del músculo en respuesta al ejercicio sólo fue experimentado en los controles (15). Es más, Finni y cols. (7) reportaron que, en pares de gemelas monocigóticas postmenopáusicas con un alto nivel de actividad, el CSA del tendón de Aquiles fue significativamente menor en las usuarias de la HRT que en los co-gemelos, mientras que ninguna diferencia se observó después de incluir los pares de gemelas menos activas. También, datos transversales han demostrado que el uso de la HRT comparado con los controles fue asociado con menos anomalías del tendón y el menor espesor del tendón de Aquiles en mujeres postmenopáusicas activas que usan la HRT que no se vio en las mujeres inactivas (5). Para concluir, la administración exógena de pastillas anticonceptivas/ERT/HRT parece inhibir la sensibilidad al efecto anabólico del ejercicio en la síntesis de colágeno del tendón y la adaptación al entrenamiento regular (5,7,12,13), similar a cuando la respuesta en las mujeres se compara con la de los hombres (21,24). Esto puede tener consecuencias serias para el riesgo de lesión en las mujeres activas que son soportados por Slauterbeck y cols. (34), quienes experimentaron que la carga hasta el fallo era significativamente menor en el LCA de conejos tratados con una dosis fuerte de estrógeno que en los controles.

La investigación hasta ahora se ha enfocado en el LCA, los tendones rotular de Aquiles. El futuro puede clarificar si el sexo influye en los tendones y ligamentos dependiendo diferentemente de su localización y función. Hay que señalar que puede cuestionarse si las observaciones pueden transferirse a otros tendones y ligamentos dentro del cuerpo ya que la función primaria de los distintos ligamentos y tendones difieren (por ej., estabilización o propiedades elásticas).

## RESUMEN Y CONCLUSIONES

El interés científico sobre el efecto de las hormonas femeninas en el recambio proteico del músculo esquelético humano y la masa muscular ha ido aumentando en las últimas décadas. La diferencia relacionada al sexo en la masa muscular es obvia, pero todavía es un enigma cómo las hormonas sexuales endógenamente y administradas exógenamente regulan el recambio proteico durante diferentes momentos de la vida donde la masa muscular es estable o está cambiando. La influencia del estrógeno parece ser muy evidente en las fases de transición como durante el envejecimiento (Fig. 1).

La falta de hormonas femeninas después de la menopausia parece ser perjudicial; el recambio proteico del músculo en el estado postabsorción es mejorado, y hay una pérdida neta de la masa muscular y una reducción en la función muscular cuando las mujeres entran en el estado postmenopáusico. No obstante, la administración de ERT/HRT oral parece neutralizar estos cambios, bajando el recambio proteico del músculo en el estado postabsorción y mejorando la sensibilidad al entrenamiento de la fuerza. Es más, el uso a largo plazo de la ERT está asociado con cambios en la estructura del tendón del miembro inferior y la reducida rigidez del tendón comparado con las mujeres postmenopáusicas de la misma edad. Los datos preliminares indican que el ERT/HRT es, al menos en las mujeres postmenopáusicas activas, beneficioso y puede reducir el riesgo de lesiones del tendón y del ligamento de los miembros inferiores. Cómo ERT/HRT orales influyen sobre la sensibilidad a otros estímulos anabólicos y catabólicos en las mujeres postmenopáusicas, como al alimentarse e la inmovilización, necesita ser estudiado en el futuro. En mujeres jóvenes, ciertos tipos de pastillas anticonceptivas son asociados con una menor síntesis de proteínas miofibrilares y del colágeno del tendón, pero el efecto en la degradación de las proteínas, y, por consiguiente, el balance de proteínas musculares y del tendón en reposo y en respuesta al entrenamiento anabólico, no se han dilucidados (Fig. 1, 7). Sin embargo, los datos transversales indican que el uso de pastillas anticonceptivas, sino también un nivel alto de estradiol endógeno, están asociados con una respuesta reducida al ejercicio en los tendones. Estudios futuros son necesarios para clarificar si el uso de pastillas anticonceptivas aumenta el riesgo de lesiones deportivas en las mujeres premenopáusicas.

En general, el estrógeno podría percibirse como anabólico con respecto a o incluso mejorar la función del músculo esquelético. No obstante, niveles altos de estrógeno endógeno o administrado exógenamente en mujeres jóvenes puede perturbar el balance de las proteínas respecto en el tendón y ligamentos en una dirección no beneficiosa en relación a las lesiones deportivas.

## Referencias

1. BammanMM, Hill VJ, Adams GR, et al. Gender differences in resistance-training-induced myofiber hypertrophy among older adults. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 2003; 58:108-16.
2. Brown M, Ferreira JA, Foley AM, Hemmann KM. A rehabilitation exercise program to remediate skeletal muscle atrophy in an estrogen-deficient organism may be ineffective. *Eur. J. Appl. Physiol.* 2012; 112:91-104.
3. Bryant AL, Clark RA, Bartold S, et al. Effects of estrogen on the mechanical behaviour of the human Achilles tendon in vivo. *J. Appl. Physiol.* 2008.
4. Carroll CC, Dickinson JM, Haus JM, et al. Influence of aging on the in vivo properties of human patellar tendon. *J. Appl. Physiol.* 2008; 105:1907-15.
5. Cook JL, Bass SL, Black JE. Hormone therapy is associated with smaller Achilles tendon diameter in active postmenopausal women. *Scand. J. Med. Sci. Sports* 2007; 17:128-32.
6. Dieli-Conwright CM, Spektor TM, Rice JC, Sattler FR, Schroeder ET. Influence of hormone replacement therapy on eccentric exercise induced myogenic gene expression in postmenopausal women. *J. Appl. Physiol.* 2009; 107:1381-8.
7. Finni T, Kovanen V, Ronkainen PH, et al. Combination of hormone replacement therapy and high physical activity is associated with differences in Achilles tendon size in monozygotic female twin pairs. *J. Appl. Physiol.* 2009; 106:1332-7.
8. Hama H, Yamamuro T, Takeda T. Experimental studies on connective tissue of the capsular ligament. Influences of aging and sex hormones. *Acta Orthop. Scand.* 1976; 47:473-9.
9. Hamadeh MJ, Devries MC, Tarnopolsky MA. Estrogen supplementation reduces whole body leucine and carbohydrate oxidation and increases lipid oxidation in men during endurance exercise. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005; 90:3592-9.
10. Hansen M, Boesen A, Holm L, Flyvbjerg A, Langberg H, Kjaer M. Local administration of insulin-like growth factor-I (IGF-I) stimulates tendon collagen synthesis in humans. *Scand. J. Med. Sci. Sports* 2013; 23:614-9.
11. Hansen M, Couppe C, Hansen CS, et al. Impact of oral contraceptive use and menstrual phases on patellar tendon morphology, biochemical composition, and biomechanical properties in female athletes. *J. Appl. Physiol.* 2013; 114:998-1008.
12. Hansen M, Kongsgaard M, Holm L, et al. Effect of estrogen on tendon collagen synthesis, tendon structural characteristics, and biomechanical properties in postmenopausal women. *J. Appl. Physiol.* 2009; 106: 1385-93.
13. Hansen M, Koskinen S, Petersen SG, et al. Ethinyl estradiol administration in women suppresses synthesis of collagen in tendon in response to exercise. *J. Physiol.* 2008; 586:3005-16.
14. Hansen M, Langberg H, Holm L, et al. Effect of administration of oral contraceptives on the synthesis and breakdown of myofibrillar proteins in young women. *Scand. J. Med. Sci. Sports* 2011; 21:62-72.
15. Hansen M, Miller BF, Holm L, et al. Effect of administration of oral contraceptives in vivo on collagen synthesis in tendon and muscle connective tissue in young women. *J. Appl. Physiol.* 2009; 106:1435-43.
16. Hansen M, Skovgaard D, Reitelseder S, Holm L, Langbjerg H, Kjaer M. Effects of estrogen replacement and lower androgen status on skeletal muscle collagen and myofibrillar protein synthesis in postmenopausal women. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 2012; 67(10):1005-13.
17. Hart DA, Archambault JM, Kydd A, Reno C, Frank CB, Herzog W. Gender and neurogenic variables in tendon biology and repetitive motion disorders. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 1998; 351:44-56.
18. Henderson GC, Dhatariya K, Ford GC, et al. Higher muscle protein synthesis in women than men across the lifespan, and failure of androgen administration to amend age-related decrements. *FASEB J.* 2009; 23: 631-41.
19. Hicks-Little CA, Thatcher JR, Hauth JM, Goldfuss AJ, Cordova ML. Menstrual cycle stage and oral contraceptive effects on anterior tibial displacement in collegiate female athletes. *J. Sports Med. Phys. Fitness.* 2007; 47:255-60.
20. Lemoine JK, Lee JD, Trappe TA. Impact of sex and chronic resistance training on human patellar tendon dry mass, collagen content, and collagen cross-linking. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2009; 296:R119-24.

21. Magnusson SP, Hansen M, Langberg H, et al. The adaptability of tendon to loading differs in men and women. *Int. J. Exp. Pathol.* 2007; 88: 237-40.
22. Martineau PA, Al-Jassir F, Lenczner E, Burman ML. Effect of the oral contraceptive pill on ligamentous laxity. *Clin. J. Sport Med.* 2004; 14: 281-6.
23. Miller BF, Hansen M, Olesen JL, et al. No effect of menstrual cycle on myofibrillar and connective tissue protein synthesis in contracting skeletal muscle. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2006; 290:163-8.
24. Miller BF, Hansen M, Olesen JL, et al. Tendon collagen synthesis at rest and after exercise in women. *J. Appl. Physiol.* 2006; 102:541-6.
25. Oosthuysen T, Bosch AN. The effect of the menstrual cycle on exercise metabolism: implications for exercise performance in eumenorrhoeic women. *Sports Med.* 2010; 40:207-27.
26. Pampusch MS, White ME, Hathaway MR, et al. Effects of implants of trenbolone acetate, estradiol, or both, on muscle IGF-I, IGF-I receptor, estrogen receptor- $\alpha$  and androgen receptor mRNA levels in feedlot steers. *J. Anim. Sci.* 2008; 86(12):3418-23.
27. Phillips SK, Rook KM, Siddle NC, Bruce SA, Woledge RC. Muscle weakness in women occurs at an earlier age than in men, but strength is preserved by hormone replacement therapy. *Clin. Sci. (Lond).* 1993; 84:95-8.
28. Pokorny MJ, Smith TD, Calus SA, Dennison EA. Self-reported oral contraceptive use and peripheral joint laxity. *J. Orthop. Sports Phys. Ther.* 2000; 30:683-92.
29. Poikonen E, Ronkainen PH, Suominen H, et al. Muscular transcriptome in postmenopausal women with or without hormone replacement. *Rejuvenation Res.* 2007; 10:485-500.
30. Ronkainen PH, Kovanen V, Alen M, et al. Postmenopausal hormone replacement therapy modifies skeletal muscle composition and function: a study with monozygotic twin pairs. *J. Appl. Physiol.* 2009; 107:25-33.
31. Sewright KA, Hubal MJ, Kearns A, Holbrook MT, Clarkson PM. Sex differences in response to maximal eccentric exercise. *Med. Sci. Sports Exerc.* 2008; 40:242-51.
32. Seynnes OR, Koesters A, Gimpl M, et al. Effect of alpine skiing training on tendon mechanical properties in older men and women. *Scand. J. Med. Sci. Sports.* 2011; 21:39-46.
33. Sitnick M, Foley AM, Brown M, Spangenburg EE. Ovariectomy prevents the recovery of atrophied gastrocnemius skeletal muscle mass. *J. Appl. Physiol.* 2006; 100:286-93.
34. Slaughterbeck J, Clevenger C, Lundberg W, Burchfield DM. Estrogen level alters the failure load of the rabbit anterior cruciate ligament. *J. Orthop. Res.* 1999; 17:405-8.
35. Smith GI, Atherton P, Villareal DT, et al. Differences in muscle protein synthesis and anabolic signaling in the postabsorptive state and in response to food in 65-80 year old men and women. *PLoS ONE.* 2008; 3:e1875.
36. Smith GI, Reeds DN, Hall AM, Chambers KT, Finck BN, Mittendorfer B. Sexually dimorphic effect of aging on skeletal muscle protein synthesis. *Biol. Sex Differ.* 2012; 3:11.
37. Smith GI, Yoshino J, Reeds DN, et al. Testosterone and progesterone, but not estradiol, stimulate muscle protein synthesis in postmenopausal women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2014; 99:256-65.
38. Sullivan BE, Carroll CC, Jemiolo B, et al. Effect of acute resistance exercise and sex on human patellar tendon structural and regulatory mRNA expression. *J. Appl. Physiol.* 2009; 106:468-75.
39. Thomas A, Bunyan K, Tiidus PM. Oestrogen receptor- $\alpha$  activation augments post-exercise myoblast proliferation. *Acta Physiol.* 2010; 198:81-9.
40. Toth MJ, Poehlman ET, Matthews DE, Tchernof A, MacCoss MJ. Effects of estradiol and progesterone on body composition, protein synthesis, and lipoprotein lipase in rats. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2001; 280: E496-501.
41. Taaffe DR, Newman AB, Haggerty CL, et al. Estrogen replacement, muscle composition, and physical function: the Health ABC Study. *Med. Sci. Sports Exerc.* 2005; 37:1741-7.
42. West DW, Burd NA, Churchward-Venne TA, et al. Sex-based comparisons of myofibrillar protein synthesis after resistance exercise in the fed state. *J. Appl. Physiol.* 2012; 112:1805-13.

**Título original: Influence of Sex and Estrogen on Musculotendinous Protein Turnover at Rest and After Exercise**