



**TURUN  
YLIOPISTO**

# Hormonaalisen ehkäisyn vaikutus luustolihasen proteiinimetaboliaan

Lotta Kutvonen  
Luonnontieteiden kandidaatin tutkielma  
Turun yliopisto  
Biolääketieteen koulutusohjelma  
Lääketieteellinen tiedekunta  
Biolääketieteen laitos  
26.04.2024

Turun yliopiston laatujaarjestelmän mukaisesti tämän julkaisun alkuperäisyys on tarkastettu Turnitin OriginalityCheck -järjestelmällä.

## TIIVISTELMÄ

Luustolihasn proteiinimetabolia voidaan jakaa proteiinisynteesiin ja proteiinien hajotukseen. Luustolihasmassa perustuu niiden väliseen tasapainoon, koska terveessä lihassolussa proteiineja sekä tuotetaan että hajotetaan. Proteiinimetaboliaa ohjataan lukuisten eri signalointireittien avulla ja hormonit elimistön eri toimintojen säätelijöinä ovat keskeisessä asemassa proteiinimetabolian säätelyssä. Tämän tutkielman tavoitteena on selvittää hormonitoiminnan merkitystä luustolihasn proteiinimetaboliassa ja hormonaalisen ehkäisyn aikaansaamia vaikutuksia luustolihasn proteiinimetaboliaan.

PI3K/Akt on merkittävin proteiinisynteesiin johtava signalointireitti. Se aktivoituu lihaskasvua edistävän tekijän, IGF-1:n, vaikutuksesta. PI3K/Akt-signalointireitin aktivaatio johtaa edelleen kahteen, toisistaan erilliseen signalointireittiin: Akt/mTOR ja Akt/GSK3 $\beta$ . mTOR-kinaasi aktivoituu, kun taas GSK3 $\beta$  inaktivoituu Akt:n vaikutuksesta. mTOR-aktivaatio johtaa p70S6K- ja PHAS-1-proteiinikinaasien fosforylaation kautta lisääntyneeseen proteiinisynteesiin. GSK3 $\beta$ -inaktivaatio mahdollistaa eIF2B-translaatiofaktorin aktiivisuuden ja siten proteiinien translaation sekä lisääntyneen proteiinisynteesin.

Proteiinien hajotuksen stimulaatio tapahtuu ainakin osittain ubikitiini-proteasomi-signalointireitin välityksellä. *MuRF1*- ja *MAFbx*-geenit koodaavat E3-ubikitiiniligaseja, jotka osallistuvat ubikitiini-proteasomi-signalointireitin välityksellä tapahtuvaan proteiinien hajotukseen. *MuRF1*:n koodaama geenituote aikaansaa sarkomeerin myosiiniproteiinin ubikitinaatiota ja *MAFbx* koodaama tuote transkriptiofaktori eIF3c:n ubikitinaatiota. Proteiinin ubikitinaatio johtaa sen proteasomaaliseen hajotukseen. *MuRF1*- ja *MAFbx*-geenien ilmentyminen lisääntyy mm. FOXO-transkriptiofaktoreiden välityksellä.

Endogeenisistä hormoneista testosteroni, kasvuhormoni, IGF-1 ja kortisoli ovat olennaisessa asemassa luustolihasn proteiinimetabolian säätelyssä. Testosteroni ja kasvuhormoni mm. nostavat IGF-1 pitoisuuksia ja stimuloivat sen välityksellä tapahtuvaa proteiinisynteesiä. Kortisoli on taas katabolinen ja antianabolinen hormoni, joka lisää FOXO-transkriptiofaktoreiden ilmenemisestä ja inhiboi mTOR-kinaasin toimintaa. Myös estrogeenin ja progesteronin vaikutuksia proteiinimetaboliaan on tutkittu. Estrogeeni aktivoi Akt/mTOR-signalointireittiä. Progesteronin vaikutukset luustolihasn proteiinimetaboliaan ovat paikoin epäselviä ja ristiriitaisia.

Hormonaalinen ehkäisy muuttaa elimistön endogeenista hormonitoimintaa ja vaikuttaa siten luustolihasn proteiinimetaboliaan. Yhdistelmäehkäisytabletit on tutkituin hormonaalisen ehkäisyn muoto. Niiden sisältämät synteettinen estrogeeni ja progesteroneeri korvaavat elimistön endogeenisen estrogeenin ja progesteronin. Yhdistelmäehkäisytablettien on huomattu yleisesti laskevan anabolisten hormoneiden (testosteroni, IGF-1) pitoisuutta ja nostavan katabolisten hormoneiden (kortisoli) pitoisuutta. Niiden hormoniannos sekä progesteroneerimuoto vaihtelevat, mikä saa aikaan vaihtelua hormonitasojen sekä luustolihasn proteiinimetabolian muutoksissa.

**Asiasanat:** luustolihas, proteiinimetabolia, endogeeniset hormonit, hormonaalinen ehkäisy

## LYHENNELUETTELO

<b>IGF-1</b>	insulin-like growth factor 1
<b>PI3K</b>	phosphatidylinositol-3 kinase
<b>Akt (PKB)</b>	protein kinase B
<b>mTOR</b>	mammalian target of rapamycin
<b>GSK3<math>\beta</math></b>	glycogen synthase kinase 3 $\beta$
<b>TSC1/2</b>	tuberous sclerosis 1/2
<b>mTORC1</b>	mTOR complex 1
<b>mTORC2</b>	mTOR complex 2
<b>P70S6K</b>	ribosomal S6 kinase p70
<b>PHAS-1 (4E-BP)</b>	eIF4E-binding protein
<b>eIF2B</b>	eukaryotic initiation factor 2B
<b><i>MuRF1</i></b>	muscle ring finger 1
<b><i>MAFbx</i></b>	muscle atrophy Fbox
<b>FOXO</b>	forkhead box O
<b>NF-<math>\kappa</math>B</b>	nuclear factor kappa B
<b>MyHC</b>	myosin heavy chain
<b>Glut-4</b>	glucose transporter type 4
<b>SHBG</b>	sex hormone binding globulin
<b>IGFBP</b>	IGF binding protein
<b>CBG</b>	corticosteroid binding globulin

## SISÄLLYSLUETTELO

1. Johdanto	6
2. Luustolihasen proteiinimetabolia ja sen signalointireitit	7
2.1 Proteiinisynteesiä aktivoiva signalointi	7
2.2 Proteiinien hajotukseen johtava signalointi	9
3. Endogeeninen hormonitoiminta luustolihasen proteiinimetaboliassa	11
3.1 Sukupuolihormonit	12
3.2 Muut endogeeniset hormonit	13
4. Hormonaalisen ehkäisyn aikaansaamat vaikutukset	14
4.1 Yhdistelmäehkäisytabletit	14
4.2 Vaikutus endogeeniseen hormonitoimintaan	15
4.3 Vaikutus luustolihasen proteiinimetaboliaan	16
5. Yhteenveto ja johtopäätökset	18
LÄHDELUETTELO	19

# 1. Johdanto

Lihassolut muodostuvat suurimmaksi osaksi (~ 80 %) proteiineista. Näin ollen lihassolun koko ja siten luustolihasmassa määräytyvät sen mukaan, miten paljon proteiineja tuotetaan ja hajotetaan.<sup>1</sup> Luustolihasmassan proteiinimetabolian säädellään eri tekijöiden vaikutuksesta ja esimerkiksi lihaskuntoharjoittelu stimuloi tehokkaasti proteiinisynteesiä<sup>2</sup>. Lisäksi hormonitoiminta, joka aktivoituu lihaskuntoharjoittelun vaikutuksesta<sup>3</sup>, on tärkeässä asemassa proteiinimetabolian säätelyssä<sup>4</sup>. Luustolihasmassan kasvattaminen on verrattain yleistä nykypäivänä niin miesten kuin naisten keskuudessa, mutta aihe on saanut huomattavasti vähemmän huomiota naisten keskuudessa johtuen naisen monimutkaisemmista biologisista ja fysiologisista toiminnoista<sup>4</sup>. Samalla merkittävä osa naisista käyttää hormonaalista ehkäisyä kuukautiskierronsa säätelyyn tai raskauden ehkäisyyn<sup>5</sup> tietämättään sen mahdollisista vaikutuksista luustolihasmassan proteiinimetaboliaan.

Luustolihasmassan proteiinimetabolian säätelyssä pitää sisällään lukuisia signaalintireittejä, jotka johtavat aktivoituessaan joko proteiinisynteesiin tai proteiinien hajotukseen<sup>6</sup>. Hormonit elimistön eri toimintojen säätelijöinä osallistuvat proteiinimetabolian mekanismeihin ja saavat aikaan niille ominaisia vasteita, kuten proteiinisynteesin lisääntymistä<sup>4</sup>. Testosteronin, kasvuhormonin ja IGF-1:n (insulin-like growth factor 1) luustolihasmassaa edistävät vaikutukset, samoin kuin kortisolin kataboliset vaikutukset, ovat paljon tutkittuja<sup>7-9</sup>. Tutkimukset ovat osoittaneet myös estrogeeneilla olevan proteiinisynteesiä stimuloivia vaikutuksia<sup>10</sup>. Sen sijaan progesteronin rooli luustolihasmassan proteiinimetabolian säätelyssä on edelleen epäselvä<sup>4</sup>.

Suun kautta annosteltavat hormonaalisen ehkäisyn valmisteet ovat yleisin käytetty ehkäisymenetelmä<sup>5</sup>. Yhdistelmäehkäisytabletit ovat niistä tutkituimpia<sup>4</sup>. Ne korvaavat sekä endogeenisen estrogeenin että progesteronin sisältämällä syntetisillä hormoneilla<sup>5</sup>, joiden annos ja progestogeenimuoto vaihtelevat<sup>11</sup>. Niiden on huomattu vaikuttavan yleisesti elimistön hormonitasoihin, kuten testosteronin, IGF-1:n ja kortisolin pitoisuuksiin, ja siten luustolihasmassan kasvuun<sup>12</sup>. Tutkimukset ovat kuitenkin osoittaneet vaihtelevuutta sekä hormonitasojen että luustolihasmassan proteiinimetabolian muutoksissa eri yhdistelmäehkäisytablettien välillä, minkä uskotaan johtuvan hormoniannoksesta ja eri progestogeenimuodoista<sup>13,14</sup>.

Tämän tutkielman tavoitteena on selvittää, miten hormonaalinen ehkäisy vaikuttaa endogeenisen hormonitoiminnan kautta luustolihasmassan proteiinimetaboliaan. Luustolihasmassan proteiinimetabolian signaalintireitit ja niiden hormonaalinen säätely ovat olennaisia tutkimusongelman kannalta, joten

tutkielman tavoitteena on myös selvittää signalointia luustolihasen proteiinimetaboliassa ja miten eri hormonit vaikuttavat signalointireittien toimintaan.

## 2. Luustolihasen proteiinimetabolia ja sen signalointireitit

Luustolihasmassa perustuu pohjimmiltaan luustolihasen proteiinimetaboliaan. Proteiinimetabolia voidaan jakaa kahteen osaan, proteiinisynteesiin ja proteiinien hajotukseen, joista ensimmäinen johtaa lihaskasvuun eli hypertrofiaan ja jälkimmäinen lihaskatoon eli atrofiaan. Todellisuudessa lihaskasvussa tai lihaskadossa on kyse näiden kahden tapahtuman tasapainosta, sillä terveessä lihassolussa proteiineja sekä tuotetaan että hajotetaan. Proteiinimetaboliaa ohjaavat lukuisat eri signalointireitit, jotka aktivoituvat eri tekijöiden vaikutuksesta. Esimerkiksi eri hormonaaliset tekijät, fyysinen aktiivisuus, ravinto sekä kasvutekijät vaikuttavat signalointireittien aktiivisuuteen johtaen joko hypertrofiaan tai atrofiaan.<sup>6</sup>

### 2.1 Proteiinisynteesiä aktivoiva signalointi

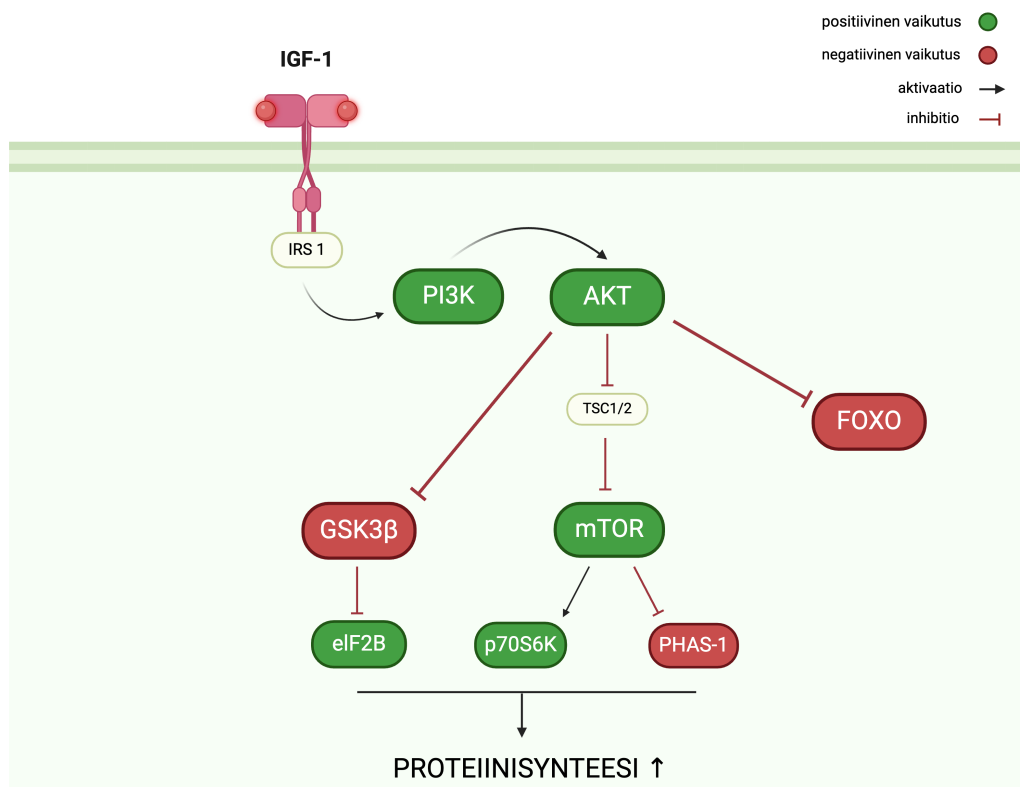
Luustolihasen hypertrofiassa lihassolut eli lihassäikeet kasvavat kokoa sen sijaan, että niiden määrä lisääntyisi<sup>15</sup>. Koska lihassolun koko on riippuvainen tasapainosta proteiinisynteesin ja proteiinien hajotuksen välillä, hypertrofia on seurausta lisääntyneestä proteiinisynteesistä<sup>6</sup>. Eräs lihaskasvua edistävä tekijä ja samalla tutkituimpia luustolihasen hypertrofiaan ja lihassolujen proteiinisynteesiin vaikuttavista tekijöistä on IGF-1<sup>6,15</sup>. Sen tuotanto tapahtuu pääasiassa maksassa kasvuhormonin säätelämänä, mutta sitä tuotetaan myös paikallisesti eri kudoksissa, kuten lihaskudoksessa<sup>6</sup>. Tutkimukset ovat osoittaneet, että IGF-1:n yli-ilmentyminen luustolihasessa johtaa hypertrofiaan transgeenisillä hiirillä<sup>16,17</sup>. IGF-1:n proteiinisynteesiä aktivoivat vaikutukset perustuvat PI3K (phosphatidylinostilol-3 kinase) / Akt (PKB, protein kinase B)-signalointireittiin (kuva 1), joka stimuloituu IGF-1:n vaikutuksesta<sup>18</sup>. PI3K/Akt -signalointireitti vaikuttaa edelleen mTOR (mammalian target of rapamycin)- ja GSK3 $\beta$  (glycogen synthase kinase 3 $\beta$ )-kinaasien toimintaan, mikä johtaa lisääntyneeseen proteiinisynteesiin<sup>6</sup>.

mTOR-kinaasia pidetään keskeisenä tekijänä solujen kasvussa ja proteiinisynteesin säätelyssä<sup>19</sup>. Se aktivoituu epäsuorasti Akt:n vaikutuksesta, koska mTOR-aktivaatiota edeltää Akt:n aikaansaama TSC1/2 (tuberous sclerosis 1/2)-fosforylaatio<sup>6</sup>. Aktivoiduttuaan mTOR muodostaa kaksi erillistä proteiinikompleksia, mTORC1 (mTOR complex 1) ja mTORC2 (mTOR complex 2). mTOR-kinaasin aikaansaama luustolihasen proteiinisynteesin lisääntyminen välittyy mTORC1:n kautta perustuen kompleksin kykyyn fosforyloida p70S6K (ribosomal S6 kinase p70)- ja PHAS-1 (4E-BP, eIF4E-binding protein)-proteiinikinaaseja. p70S6K-kinaasi aktivoituu ja PHAS-1-kinaasi inhiboituu fosforyloiduttuaan,

mutta molemmat signaalireitit johtavat lisääntyneeseen proteiinisynteesiin ja luustolihasen hypertrofiaan. <sup>6</sup> p70S6K-kinaasin puuttuminen on yhdistetty lihassolujen pienempään kokoon <sup>20</sup> ja toisaalta PHAS-1-kinaasin mutaatiot estävät sen fosforylaation <sup>21</sup>.

GSK3 $\beta$  on toinen Akt:n välittämä signalointireitti, jonka toiminnalla on huomattu olevan luustolihasen hypertrofiaan johtavia vaikutuksia. Vastoin Akt:n aikaansaamiin muutoksiin mTOR-kinaasissa, GSK3 $\beta$  fosforyloituu ja inaktivoituu Akt:n vaikutuksesta. <sup>15</sup> Aktiivinen GSK3 $\beta$  estää eIF2B:n (eukaryotic initiation factor 2B) indusoimaa proteiinien translaatiota <sup>22</sup>, joten GSK3 $\beta$ :n inaktivaatio mahdollistaa eIF2B-translaatiofaktorin aktiivisuuden. GSK3 $\beta$ -inaktivaatiosta seuraava eIF2B-aktivaatio johtaa proteiinien translaation kautta lisääntyneeseen proteiinisynteesiin <sup>23</sup>.

Sen lisäksi, että Akt:n aktivaatio johtaa mTOR:n ja GSK3 $\beta$ :n välityksellä lisääntyneeseen proteiinisynteesiin, sen aktivoituminen kontrolloi proteiinien hajotusta. Akt säätelee FOXO (forkhead box O)-transkriptiofaktoreiden toimintaa fosforyloimalla niitä ja niiden toiminta on osa proteiinien hajotukseen johtavaa signalointia. FOXO-transkriptiofaktoreiden fosforylaation vaikutuksesta proteiinien hajotus vähenee. <sup>6</sup>



**Kuva 1. Proteiinisynteesiä aktivoiva signalointi.** IGF-1:n (insulin-like growth factor) sitoutuminen solukalvolla



sijaitsevaan reseptoriinsa aktivoi proteiinisynteesiä PI3K (phosphatidylinositol-3 kinase) / Akt-signaalintireitin välityksellä. Akt:n aktivaatio johtaa kolmeen erilliseen signalointireittiin. Sen vaikutuksesta mTOR (mammalian target of rapamycin) -kinaasi aktivoituu, ja GSK3 $\beta$  (glycogen synthase kinase 3 $\beta$ )-kinaasin sekä FOXO (forkhead box O)-transkriptiofaktoreiden toiminta inhiboituu. mTOR-aktivaatio tapahtuu epäsuorasti TSC1/2 (tuberous sclerosis ½)-fosforylaation kautta ja se johtaa p70S6K (ribosomal S6 kinase p70)-kinaasin sekä PHAS-1 (4E-BP, eIF4E-binding protein)-kinaasin fosforylaation kautta lisääntyneeseen proteiinisynteesiin. GSK3 $\beta$ -inhibition vaikutuksesta eIF2B (eukaryotic initiation factor 2B)-translaatiofaktori pysyy aktiivisena. FOXO-transkriptiofaktoreiden toiminta on osa proteiinien hajotukseen johtavaa signalointia, joka inhiboituu Akt:n vaikutuksesta.

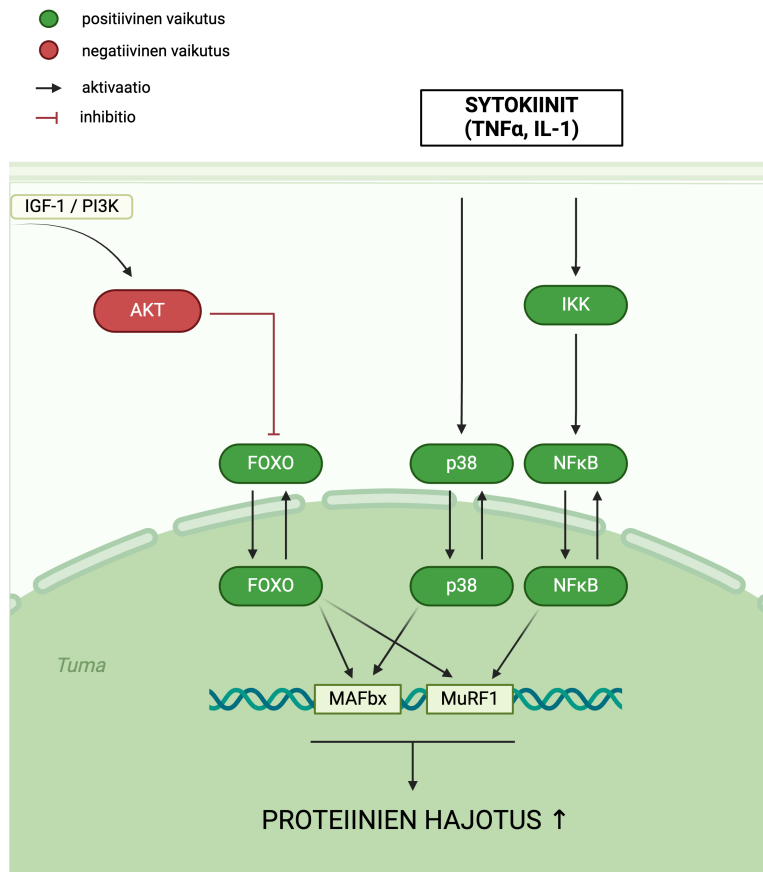
## 2.2 Proteiinien hajotukseen johtava signalointi

Luustolihasen atrofia ilmenee lihassolujen koon pienenemisenä, mikä on seurausta lisääntyneestä proteiinien hajotuksesta<sup>6</sup>. Koska atrofia on käytännössä vastakkainen tapahtuma hypertrofialle, on pohdittu, ovatko siihen johtavat tapahtumat yksinkertaisuudessaan vain käänteisiä hypertrofialle. Vaikka tutkimukset ovat osoittaneet olevan mekanismeja, jotka tapahtuvat käänteisesti hypertrofiassa ja atrofiassa<sup>24</sup>, luustolihasen atrofiassa on havaittu tapahtuvan myös juuri sille ominaista signalointia ja transkriptionaalista säätelyä johtaen proteiinien hajotukseen. Proteolyysin stimulaatio tapahtuu ainakin osittain ubikitiini-proteasomi-signaalintireitin välityksellä ja sen osallistumisesta luustolihasen atrofiaan on useita todisteita<sup>15</sup>. Esimerkiksi atrofiassa ilmenevä, lisääntyvä proteolyysi estyy proteasomien inhiboinnilla<sup>25</sup>, ja toisaalta tiettyjen, ubikitiini-proteasomi-signaalintireitin komponentteja koodaavien geenien mRNA-pitoisuudet nousevat atrofian aikana<sup>26</sup>.

Tutkimukset ovat tunnistaneeet kaksi merkittävää geeniä, joiden ilmenemisen on huomattu lisääntyvän runsaasti luustolihasen atrofian aikana. Nämä ovat *MuRF1* (muscle ring finger 1) ja *MAFbx* (muscle atrophy Fbox), jotka molemmat koodaavat E3-ubikitiiniligaaseja ja osallistuvat siten ubikitiini-proteasomi-signaalintireitin välityksellä tapahtuvaan proteiinien hajotukseen (kuva 2).<sup>27</sup> *MuRF1* indusoi luustolihasen atrofiaa aiheuttaen sarkomeerien hajoamista. Se aiheuttaa sarkomeerin myosiiniproteiinin, MyHC (myosin heavy chain), ubikitinaatiota, mikä johtaa edelleen proteolyysiin. *MAFbx* puolestaan kontrolloi proteiinisynteesiä transkriptiofaktori eIF3c:n ubikitinaatiolla.<sup>23</sup> *MuRF1*- ja *MAFbx*-geenien normaali ilmeneminen vaatii FOXO-transkriptiofaktoreiden toimintaa<sup>28</sup>.

Lisäksi erilaiset proinflammatoriset sytokiinit aktivoivat signalointireittejä, joista toinen johtaa *MuRF1*-geenin ja toinen *MAFbx*-geenin ilmentymiseen (kuva 2)<sup>15</sup>. *MuRF1*:n ilmentymistä aktivoiva, NF- $\kappa$ B (nuclear factor kappa B)-transkriptiofaktorivälitteinen signalointireitti aktivoituu I $\kappa$ B-kinaasikompleksin (IKK) toimesta. I $\kappa$ B:n fosforylaatio johtaa ubikitinaation kautta sen proteasomaaliseen hajotukseen, mikä aktivoi edelleen NF- $\kappa$ B:n välityksellä tapahtuvaa geenien ilmentymistä johtaen *MuRF1* geenin

transkriptioon. <sup>6</sup> *MAFbx*:n ilmentymiseen on taas huomattu liittyvän mitogeneaktivoituihin proteiinikinaaseihin kuuluvan p38:n toiminta. p38-inhibiatio johtaa *MAFbx*-geenin ilmentymisen vähenemiseen. <sup>29</sup>



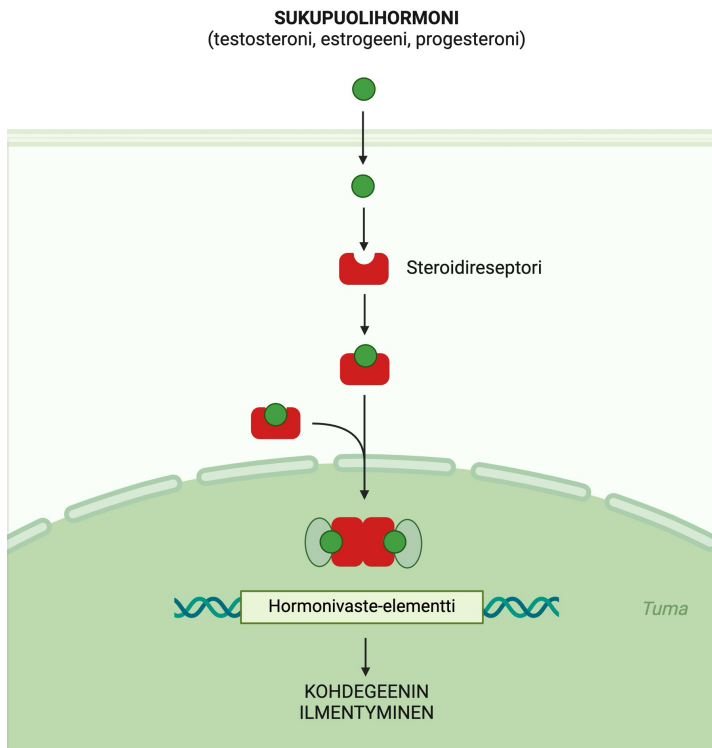
**Kuva 2. Proteiinien hajotukseen johtava signaali.** E3-ubikitiiniligaaseja koodaavien *MuRF1* (muscle ring finger 1)- ja *MAFbx* (muscle atrophy Fbox)-geenien ilmeneminen johtaa lisääntyneeseen proteiinien hajotukseen. *MuRF1*-geenin ilmentyminen lisääntyy NFκB (nuclear factor kappa B)-transkriptiofaktorien vaikutuksesta, kun taas *MAFbx*-geenin ilmentyminen lisääntyy p38-kinaasin vaikutuksesta. NFκB-transkriptiofaktorit ja p38-kinaasi stimuloituvat pro-inflammatoristen sytokiinien vaikutuksesta. Molempien geenien ilmentymistä säätelevät lisäksi FOXO (forkhead box O) -transkriptiofaktorit, joiden toiminta on Akt:n säätelemää.

### 3. Endogeeninen hormonitoiminta luustolihasen proteiinimetaboliassa

Luustolihasen proteiinimetabolia on tarkoin säädeltyä, ja hormonit elimistön lukuisten eri toimintojen ja aineenvaihdunnallisten mekanismien säätelijöinä vaikuttavat merkittävästi myös luustolihasen proteiiniaineenvaihduntaan. Endogeenisista hormoneista testosteroni, kasvuhormoni, IGF-1 ja kortisoli ovat olennaisessa asemassa luustolihasen proteiinimetabolian säätelyssä. Sukupuolihormoneista myös estrogeeni ja progesteroni vaikuttavat luustolihasen proteiinimetabolian mekanismeihin.<sup>4</sup>

Hormonit vaikuttavat reseptoreidensa kautta, mutta niiden vaikutusmekanismit vaihtelevat. Sukupuolihormonit (testosteroni, estrogeeni, progesteroni) sitoutuvat rasvaliukoisina steroidihormoneina solunsisäiseen, hormonille spesifiseen reseptoriin (kuva 3). Hormoni-reseptorikompleksi sitoutuu DNA:ssa sijaitsevaan hormonivaste-elementtiin ja säätelee siten geenien ilmentymistä. Kortisoli on sukupuolihormoneiden tavoin steroidihormoni, ja sen vaikutusmekanismi on samankaltainen. Toisin kuin steroidihormonit, IGF-1 vaikuttaa vesiliukoisena peptidihormonina solukalvoreseptorin kautta, kuten kuvasta 1 kävi ilmi. Myös peptidihormoneiksi luokitellun kasvuhormonin vaikutusmekanismi on IGF-1:n kaltainen.<sup>30</sup> Yleisesti ottaen hormonit saavat aikaan reseptoreidensa kautta tapahtumasarjan, joka johtaa muun muassa lisääntyneeseen proteiinisynteesiin<sup>3</sup>.

Edellä mainitusta poiketen tutkimukset ovat osoittaneet, että steroidihormonit voivat välittää nopeita, niin sanottuja "ei genomisia" vaikutuksia. Kyseisten vaikutusten uskotaan välittyvän solukalvon sisäpinnalle kiinnittyneiden tumareseptoreiden kautta.<sup>30</sup> Tutkimusten mukaan esimerkiksi estrogeenin vaikutukset luustolihasen proteiinimetaboliaan välittyvät tällä tavoin<sup>10</sup>.



**Kuva 3. Sukupuolihormonien vaikutusmekanismi.** Sukupuolihormonit (testosteroni, estrogeeni, progesteroni) ovat rasvaliukoisia steroidihormoneja, jotka vaikuttavat tumareseptoreiden kautta. Ne sitoutuvat solunsisäiseen, kullekin hormonille spesifiseen reseptoriin, joka aktivoituu ja pariutuu. Hormoni-reseptorikompleksi sitoutuu DNA:ssa sijaitsevaan hormonivaste-elementtiin, mikä saa aikaan muutoksia kohdegeenin ilmentymisessä.

### 3.1 Sukupuolihormonit

Androgeenit, estrogeenit ja keltarauhashormoni progesteroni ovat sukupuolihormoneja, jotka vaikuttavat ennen kaikkea lisääntymistoimintoihin, mutta niillä on vaikutuksia myös muualla kehossa, kuten luustolihasissa<sup>4</sup>. Testosteroni on miessukupuolihormoneista eli androgeeneista runsain ja samalla yksi tehokkain luonnollisesti erittyvä hormoni, joka edistää luustolihasen kasvua. Testosteronin luustolihasen kasvua edistävä toiminta perustuu sen anabolisiin ja antikatabolisiin vaikutuksiin.<sup>7</sup> Sen on havaittu nostavan IGF-1 pitoisuuksia ja stimuloivan IGF-1 välityksellä tapahtuvaa luustolihasen hypertrofiaa<sup>31</sup>. Testosteronin antikataboliset vaikutukset ovat seurausta proteiinien hajotukseen johtavien reittien inhiboitumisesta. Eräs mekanismi, joka johtaa testosteronin antikatabolisiin vaikutuksiin, on sen kyky estää glukokortikoidivälitteistä *MAFbx*- ja *MuRF1*-geenin ilmentymistä.<sup>32</sup> Lisäksi testosteroni stimuloi kasvuhormonin erityystä lisäten kasvuhormonin aiheuttamia hypertrofisia vaikutuksia luustolihasessa<sup>7</sup>.

Estrogeenit ovat joukko molekyyliä, jotka vastaavat ensisijaisesti naisen sukupuoli- ja lisääntymistoimintojen säätelystä, mutta androgeenien ohella myös estrogeeneilla on havaittu olevan vaikutuksia luustolihasen hypertrofiaan<sup>33</sup>. 17 $\beta$ -estradioli on estrogeenin aktiivisin ja runsain elimistössä esiintyvä muoto, ja erityisesti juuri sen vaikutukset luustolihasen proteiinimetaboliaan ovat tutkittuja. Yleisesti ottaen estradioli vaikuttaa tumareseptoreiden välityksellä kohdegeenien luentaan, mutta luustolihasessa sen on huomattu myös aktivoivan Akt/mTOR-signaalintireittiä, joka johtaa lisääntyneeseen proteiinisynteesiin. Estradiolin aikaansaamat, luustolihasen proteiinisynteesiä lisäävät vaikutukset ovat esimerkki steroidihormonien aiheuttamista nopeista, ekstranuklearisista vaikutuksista. Akt:n aktivoituminen johtaa Glut-4-transportterin (glucose transporter type 4) lisääntyneeseen määrään solukalvolla, mistä seuraa lihasspesifisten proteiinien, kuten sarkomeerin MyHC, lisääntynyt ilmeneminen.<sup>10</sup>

Progesteronin eli keltarauhashormonin pääasiallinen tehtävä on estrogeenin ohella säädellä naisen lisääntymiselimistön toimintaa. Progesteronin vaikutuksia luustolihasen proteiinimetaboliaan on tutkittu, mutta ne ovat muihin sukupuolihormoneihin nähden verrattain epäselviä ja ristiriitaisia.<sup>4</sup> Joidenkin tutkimusten mukaan progesteroni stimuloi proteiinisynteesiä, mutta sen proteiinisynteesiä stimuloivista mekanismeista ei ole tarkkaa tietoa<sup>34</sup>. Toiset tutkimukset ovat osoittaneet sen katabolisia vaikutuksia, jotka ovat mahdollisesti seurausta progesteronin aiheuttamasta vähentyneestä seerumin aminohappopitoisuudesta, mikä taas johtaa lisääntyneeseen proteiinien hajotukseen<sup>35</sup>.

### 3.2 Muut endogeeniset hormonit

Muihin merkittäviin luustolihasen proteiinimetaboliaan vaikuttaviin hormoneihin kuuluu kasvuhormoni, kortisoli ja jo edellä esitelty IGF-1<sup>4</sup>. Kasvuhormoni säätelee yleisesti elimistön aineenvaihduntaa, mukaan lukien proteiiniaineenvaihduntaa. Sen vaikutukset luustolihasen proteiinimetaboliaan perustuu IGF-1:n toimintaan. IGF-1:n tuotanto stimuloituu kasvuhormonin vaikutuksesta erityisesti maksassa, mutta myös muissa kudoksissa. IGF-1:n ja toisaalta myös kasvuhormonin vaikutukset luustolihasen proteiinimetaboliaan ovat anabolisia ja antikatabolisia. Ensinnäkin IGF-1 aktivoi suoraan proteiinisynteesiä stimuloivaa PI3K/Akt-signaalintireittiä. Sen aiheuttama luustolihasen hypertrofia on osittain seurausta myös proteiinien hajotukseen johtavan, FOXO-transkriptiofaktoreiden välityksellä tapahtuvan signalointireitin inhiboimisesta.<sup>8</sup>

Stressihormoni kortisoli kuuluu glukokortikoideihin ja sen vaikutukset luustolihasen proteiinimetaboliaan ovat muiden glukokortikoidien tapaan atrofisia. Vastoin kasvuhormonin ja IGF-1:n toimintaan kortisoli aiheuttaa lisääntynyttä proteolyysiä ja vähentynyttä proteiinisynteesiä eli sen

vaikutukset ovat katabolisia ja antianabolisia. Kortisolin kataboliset vaikutukset välittyvät FOXO-transkriptiofaktoreiden välityksellä. Kortisoli lisää FOXO-transkriptiofaktoreiden ilmentymistä, mikä puolestaan johtaa luustolihasen atrofiaan liittyvien geenien, *MuRF1* ja *MAFbx*, lisääntyneeseen ilmentymiseen. Kortisolin antianaboliset vaikutukset ovat enimmäkseen seurausta mTOR-kinaasin inhiboitumisesta.<sup>9</sup>

## 4. Hormonaalisen ehkäisyn aikaansaamat vaikutukset

Hormonaalinen ehkäisy ja sen aikaansaamat vaikutukset luustolihasessa ovat herättäneet mielenkiintoa tutkijoiden keskuudessa. Merkittävä osa naisista käyttää hormonaalista ehkäisyä kuukautiskierronsa säätelyyn tai raskaudenehkäisyyn<sup>5</sup>. Yleisin käytetty ehkäisymenetelmä vaihtelee jonkin verran alueittain<sup>4</sup>, mutta suun kautta otettavat ehkäisyvalmisteet ovat yleisesti ottaen yksi käytetyimmistä hormonaalisen ehkäisyn muodoista<sup>5</sup>. Muita hormonaalisia ehkäisymenetelmiä ovat ehkäisyalaastari, ehkäisyrengas, ehkäisykapseli, ehkäisyinjektio ja hormonikierukka<sup>4</sup>. Suun kautta otettavat ehkäisyvalmisteet voidaan jakaa kahteen ryhmään, yhdistelmäehkäisytabletteihin ja minipillereihin<sup>5</sup>. Tässä tutkielmassa keskitytään yhdistelmäehkäisytablettien aikaansaamiin vaikutuksiin endogeeniseen hormonitoimintaan ja siten luustolihasen proteiinimetaboliaan.

### 4.1 Yhdistelmäehkäisytabletit

Yhdistelmäehkäisytabletit ovat yleisin määrätty ja tutkituin suun kautta annosteltava ehkäisyvalmiste<sup>4</sup>. Ne sisältävät nimensä mukaan kahta hormonia, estrogeenia ja synteettistä progestogeenia<sup>5</sup>. Suurin osa tällä hetkellä käytetyistä yhdistelmäehkäisytabletteista sisältävät estrogeenimuotona synteettistä etinyyliestradiolia. Markkinoilta kuitenkin löytyy myös uusia, luonnollisesti tuotettuja estrogeeneja, kuten estetrolia.<sup>36</sup> Toisin kuin yhdistelmäehkäisytablettien sisältämä estrogeeni, niiden sisältämä synteettinen progestogeeni vaihtelee, ja se on joko progesteroni- tai testosteronijohdannainen, joista testosteronijohdannaiset ovat yleisempiä<sup>37</sup>.

Yhdistelmäehkäisytabletteja voidaan luokitella perustuen niiden sisältämään progestogeenimuotoon. Yhdistelmäehkäisytablettien progestogeenit voidaan jakaa neljään eri sukupolveen (first generation, second generation, third generation, fourth generation) progestogeenien markkinoille tuloajan mukaan. Toisaalta progestogeeniä voidaan luokitella niiden rakenteellisten ominaisuuksien tai androgeenisyyden mukaan.<sup>37</sup> Androgeenisuus on progestogeenin ominaisuus, jolla tarkoitetaan sen kykyä sitoutua androgeenireseptoreihin. Siihen perustuva luokittelu on huomattavasti käytännöllisempi tapa, koska saman sukupolven yhdistelmäehkäisytabletit voivat olla ominaisuuksiltaan hyvinkin erilaisia.

Androgeenisyyden lisäksi progestogeenien yhteydessä puhutaan myös niiden tehosta (potency), joka puolestaan kertoo niiden kyvystä sitoutua progesteronireseptoreihin.<sup>38</sup>

Yhdistelmäehkäisy pillereiden toiminta perustuu yleisesti siihen, että ne estävät endogeenista estrogeeni- ja progesteronituotantoa elimistössä. Elimistön sukupuolihormoneiden taso riippuu siis pillerin sisältämistä synteettisistä hormoneista ja niiden annoksesta.<sup>11</sup> Koska hormoneiden annos sekä progestogeenimuoto vaihtelevat eri yhdistelmäehkäisy pillereiden välillä, yhdistelmäehkäisy pillereiden kesken on huomattu olevan vaihtelua niiden aikaansaamissa muutoksissa elimistön hormonitoiminnassa<sup>13</sup> ja luustolihasproteiinimetaboliassa<sup>14</sup>. Seuraavissa kappaleissa keskitytään, miten yhdistelmäehkäisy pillerit vaikuttavat naisen endogeenisen hormonitoiminnan kautta luustolihasproteiinimetaboliaan.

#### 4.2 Vaikutus endogeeniseen hormonitoimintaan

Yhdistelmäehkäisy pillerit laskevat endogeenisen estrogeenin ja progesteronin määrää elimistössä. Niiden aikaansaama vaikutus estrogeenin ja progesteronin pitoisuuksissa perustuu siihen, että ne inhiboivat aivolisäkkeen etulohkon tuottamien gonadotropiinien, lutropiinin ja follitropiinin, erityistä. Gonadotropiinien vaikutuksesta munasarjat tuottavat estrogeenia ja progesteronia, joten gonadotropiinien alhainen pitoisuus johtaa myös endogeenisen estrogeenin ja progesteronin määrän laskuun. Elimistön endogeeninen estrogeeni ja progesteroni korvautuvat yhdistelmäehkäisy pillereiden sisältämällä synteettisillä hormoneilla, joiden annos ja progestogeenimuoto vaihtelevat.<sup>11</sup>

Yhdistelmäehkäisy pillereiden on huomattu laskevan myös elimistön androgeenitasoja, erityisesti testosteronin pitoisuutta. Tutkimukset ovat löytäneet kolme erilaista mekanismia, jotka selittävät elimistön vähentyneen testosteronin määrän niiden käytön myötä. Yhdistelmäehkäisy pillerit estävät munasarjojen ja lisämunaisten androgeenisynteesiä sekä nostavat elimistön SHBG (sex hormone binding globulin)-pitoisuutta.<sup>13</sup> Kuten aiemmin todettiin, yhdistelmäehkäisy pillerit estävät aivolisäkkeen etulohkon erityistoimintaa. Alhainen lutropiini vähentää lutropiiniiniriippuvaista testosteronisynteesiä munasarjoissa<sup>39</sup>. Lisämunaisten androgeenisynteesin vähentyminen selittyy taas luultavasti vähentyneestä adrenokortikotropiinista<sup>40</sup>, jota niin ikä erittyy aivolisäkkeen etulohkosta ja jonka tiedetään stimuloivan lisämunaisten androgeenisynteesiä<sup>41</sup>. SHBG puolestaan tekee testosteronista inaktiivisen sitoutumalla siihen<sup>13</sup>.

Tutkimukset ovat osoittaneet, että yhdistelmäehkäisy pillereiden käytöstä johtuen elimistön SHBG:n määrä nousee. SHBG:n määrän muutoksissa on kuitenkin huomattu olevan vaihtelua eri

yhdistelmäehkäisy pillereiden välillä.<sup>13</sup> SHBG:n synteesiä säädelään estrogeenien ja androgeenien vaikutuksesta; estrogeenit stimuloivat ja androgeenit inhiboivat sen synteesiä<sup>42</sup>. Mitä matalampi yhdistelmäehkäisy pillerin sisältämä estrogeeniannos on sitä vähemmän ne nostavat elimistön SHBG:n määrää<sup>13</sup>. Sen sijaan yhdistelmäehkäisy pillereiden sisältämän progestogeenin androgeeninen aktiivisuus vastustaa SHBG:n määrän nousua. Androgeeninen aktiivisuus vaihtelee eri progestogeenien välillä<sup>37</sup>, minkä uskotaan selittävän vaihtelun SHBG:n määrän muutoksissa<sup>13</sup>.

Yhdistelmäehkäisy pillerit vaikuttavat myös IGF-1:n ja kortisolin pitoisuuksiin. IGF-1-pitoisuuden on huomattu laskevan ja kortisolitasojen nousevan yhdistelmäehkäisy pillereiden käytön vaikutuksesta.<sup>12</sup> Alhaisempi IGF-1 pitoisuus on seurausta etinyyliestradiolin stimuloivasta vaikutuksesta maksan tuottamien IGF-1 sitovien proteiinien (IGFBP, IGF binding protein) synteesiin, minkä vuoksi vapaan IGF-1:n määrä laskee elimistössä<sup>43</sup>. Kortisolitasojen nousun uskotaan taas johtuvan yhdistelmäehkäisy pillereiden aiheuttamasta estyneestä maksan kortikosteroidimetaboliasta. Heikentynyt kortikosteroidimetabolia johtuu niin ikään etinyyliestradiolin stimuloivasta vaikutuksesta, minkä seurauksena maksan tuottamien kortikosteroideja sitovien proteiinien (CBG, corticosteroid binding globulin) synteesi kiihtyy.<sup>44</sup>

#### 4.3 Vaikutus luustolihasen proteiinimetaboliaan

Tutkimukset ovat osoittaneet, että yhdistelmäehkäisy pillereiden käytöllä on vaikutusta luustolihasen proteiinimetaboliaan ja luustolihasmassan kasvuun<sup>12,14</sup>. Tämä on seurausta endogeenisen hormonitoiminnan muutoksista: yhdistelmäehkäisy pillerit laskevat anabolisten hormoneiden pitoisuutta ja nostavat katabolisten hormoneiden pitoisuutta elimistössä<sup>12</sup>. Kuten endogeenisen hormonitoiminnan muutoksissa, myös luustolihasen proteiinimetabolian ja luustolihasmassan kasvun muutoksissa ilmenee eroja eri yhdistelmäehkäisy pillereiden välillä perustuen erityisesti progestogeenin androgeenisyyteen<sup>12,14</sup>.

Yhdistelmäehkäisy pillereiden vaikutus luustolihasen proteiinimetaboliaan näkyy siten, että ne laskevat lihaskuntoharjoittelun jälkeistä luustolihasen myofibrillaarista proteiinisynteesinopeutta. Proteiinisynteesin vähentymisen uskotaan osittain olevan seurausta seerumin suuremmasta SHBG:n pitoisuudesta, minkä vuoksi elimistön vapaan testosteronin määrä laskee.<sup>14</sup> Elimistön testosteronin määrä laskee yleisesti ottaen yhdistelmäehkäisy pillereiden vaikutuksesta, koska sekä munasarjojen että lisämunuaisen androgeenisynteesi laskevat<sup>39,40</sup>. Testosteronin ohella myös IGF-1 pitoisuus laskee yhdistelmäehkäisy pillereiden käytön myötä.<sup>12</sup> Testosteroni ja IGF-1 ovat tärkeitä proteiinisynteesiä aktivoivia tekijöitä<sup>6,31</sup>, joten niiden puute voidaan yhdistää vähentyneeseen proteiinisynteesiin.



Yhdistelmäehkäisytablettien käytöllä ei ole havaittu olevan suoraa vaikutusta lihaskuntoharjoittelun jälkeiseen proteiinien hajotukseen <sup>14</sup>. Niiden käyttö kuitenkin yhdistetään heikentyneeseen luustolihasmassan kasvuun ja matalampien anabolisten hormonitasojen lisäksi elimistön korkeampaan kortisolipitoisuuteen <sup>12</sup>. Kortisolin vaikutukset luustolihakseen ovat katabolisia ja antianabolisia <sup>9</sup> eli se aiheuttaa lisääntynyttä proteiinien hajotusta ja vähentyntä proteiinisynteesiä, joten sen suurempi pitoisuus voisi mahdollisesti lisätä proteiinien hajotusta.

Tutkimus, jossa havaitaan luustolihasmyofibrillaarisen proteiinisynteesinopeuden laskua osoittaa myös, että yhdistelmäehkäisytablettien vaikutus vaihtelee eri yhdistelmäehkäisytablettien välillä. Vaihtelua proteiinisynteesinopeuden laskun suhteen eri yhdistelmäehkäisytablettien välillä on perusteltu progestogeenin androgeenisyydellä. <sup>14</sup> Androgeenisemmat progestogeenit häiritsevät elimistön endogeenisten androgeenien, kuten testosteronin toimintaa kilpailemalla androgeenien kanssa sitoutumisesta androgeenireseptoriin ja estäen siten niiden anabolisia ja antikatabolisia vaikutuksia <sup>12</sup>. Yhdistelmäehkäisytablettit, jotka sisältävät korkea-androgeenista progestogeenia, aiheuttavat laskun myofibrillaarisessa proteiinisynteesinopeudessa toisin kuin matala-androgeenista progestogeenia sisältävät <sup>14</sup>. Tämä havainto tukee myös toista tutkimusta, jonka mukaan luustolihasmassan kasvu heikentyy huomattavasti enemmän korkea-androgeenisten progestogeenien kohdalla <sup>12</sup>.

Progestogeenin androgeenisyyden vaikutukset luustolihasproteiinimetaboliaan ovat kuitenkin hieman ristiriitaisia. Progestogeenin korkeampi androgeenisuus on yhdistetty alhaisempaan SHBG:n määrään elimistössä <sup>13</sup>, koska androgeenit estävät SHBG:n synteesiä <sup>42</sup>. SHBG inaktivoi testosteronin sitoutumalla siihen, joten sen suurempi pitoisuus laskee vapaan testosteronin pitoisuuksia, jolloin testosteronin luustolihasmassaa edistävät vaikutukset vähenevät <sup>13</sup>. Tämän mukaan androgeenisempaa progestogeenia sisältävät yhdistelmäehkäisytablettit eivät aiheuttaisi niin suurta luustolihasmassaa heikentävää vaikutusta, vaan päinvastoin. Toisaalta tutkimuksessa, jossa myofibrillaarinen proteiinisynteesinopeus laskee yhdistelmäehkäisytablettien käytön myötä, SHBG:n määrässä havaitaan merkittävää nousua sekä matalan että korkean androgeenisyyden progestogeenin omaavilla yhdistelmäehkäisytabletteilla <sup>14</sup>.

## 5. Yhteenveto ja johtopäätökset

Luustolihasproteiinimetabolian signalointireitteineen on pitkälti vastuussa luustolihasmassasta<sup>6</sup>. Elimistömme endogeeniset hormonit ovat taas merkittävässä asemassa luustolihasproteiinimetabolian säätelyssä<sup>4</sup>. Yhdistelmäehkäisytabletit, jotka ovat hormonaalisen ehkäisyn käytetyimpiä ja tutkituimpia muotoja<sup>4,5</sup>, muuttavat naisilla elimistön endogeenista hormonitoimintaa vähentäen anabolisten (testosteroni, IGF-1) ja nostamalla katabolisten (kortisoli) hormoneiden pitoisuutta<sup>12</sup>. Hormonitasojen muutokset saavat edelleen aikaan vaikutuksia luustolihasproteiinimetaboliassa ja luustolihasmassan kasvussa<sup>12,14</sup>. Pohdintaa ja tilaa tutkimukselle tuovat eri yhdistelmäehkäisytablettien aikaansaamat vaihtelevat vaikutukset.

Yleisesti ottaen etinyyliestradiolin aikaansaamat vaikutukset endogeenisessä hormonitoiminnassa ja siten luustolihasproteiinimetaboliassa ovat annosriippuvia. Esimerkiksi suurempi etinyyliestradiolipitoisuus yhdistetään lisääntyneeseen maksan tuottamien hormoneja sitovien proteiinien (SHBG, IGFBP, CBG) tuotantoon ja siten alhaisempiin testosteroni- ja IGF-1-tasoihin sekä korkeampaan kortisolitasoon. Progestogeenin aikaansaamat vaikutukset taas liittyvät sen ominaisuuksiin, erityisesti androgeenisyyteen. Juuri androgeenisemmat progestogeenit yhdistetään vähentyneeseen proteiinisynteesiin ja heikentyneeseen luustolihasmassan kasvuun.

Synteettisen estrogeenin ei ole huomattu olevan päätekijä yhdistelmäehkäisytablettien aikaansaamissa vaihtelevissa muutoksissa luustolihasproteiinimetaboliassa, koska se pysyy useimmiten samana eri yhdistelmäehkäisytabletteissa. Sen sijaan eri progestogeenimuodot tuovat vaihtelua luustolihasproteiinimetabolian muutoksiin. On vielä epäselvää, miten yhdistelmäehkäisytablettien sisältämät eri progestogeenit vaikuttavat juuri progesteronireseptoreihin ja sitä kautta mahdollisesti luustolihasproteiinimetaboliaan. Ylipäätään synteettisen estrogeenin ja progesteronin vaikutukset luustolihasproteiinimetabolian mekanismeihin suhteessa endogeeniseen estrogeeniin ja progesteroniin tarvitsevat vielä tarkempaa tutkimusta.

Suuremman luustolihasmassan tavoittelu lihaskuntoharjoittelulla on yleistynyt huomattavasti naisten keskuudessa. Samalla merkittävä osa naisista käyttää hormonaalista ehkäisyä, erityisesti juuri yhdistelmäehkäisytabletteita syystä tai toisesta. Koska tutkimukset ovat osoittaneet niiden vaikutuksia luustolihasproteiinimetaboliaan ja luustolihasmassan kasvuun, tulisi tietoisuutta niiden aikaansaamista vaikutuksista yleisesti lisätä keskuudessamme. Tulevaisuudessa tutkimusta tulisi lisätä myös muiden hormonaalisten ehkäisymenetelmien vaikutuksista luustolihasproteiinimetaboliaan ja luustolihasmassaan.

## LÄHDELUETTELO

- (1) Millward, D. J.; Garlick, P. J.; Nnanyelugo, D. O.; Waterlow, J. C. The Relative Importance of Muscle Protein Synthesis and Breakdown in the Regulation of Muscle Mass. *Biochem. J.* **1976**, *156* (1), 185–188.
- (2) Damas, F.; Phillips, S.; Vechin, F. C.; Ugrinowitsch, C. A Review of Resistance Training-Induced Changes in Skeletal Muscle Protein Synthesis and Their Contribution to Hypertrophy. *Sports Med.* **2015**, *45* (6), 801–807. <https://doi.org/10.1007/s40279-015-0320-0>.
- (3) Kraemer, W. J.; Ratamess, N. A. Hormonal Responses and Adaptations to Resistance Exercise and Training. *Sports Med.* **2005**, *35* (4), 339–361. <https://doi.org/10.2165/00007256-200535040-00004>.
- (4) Knowles, O. E.; Aisbett, B.; Main, L. C.; Drinkwater, E. J.; Orellana, L.; Lamon, S. Resistance Training and Skeletal Muscle Protein Metabolism in Eumenorrhic Females: Implications for Researchers and Practitioners. *Sports Med* **2019**, *49* (11), 1637–1650. <https://doi.org/10.1007/s40279-019-01132-7>.
- (5) Bennell, K.; White, S.; Crossley, K. The Oral Contraceptive Pill: A Revolution for Sportswomen? *Br. J. Sports Med.* **1999**, *33* (4), 231–238. <https://doi.org/10.1136/bjism.33.4.231>.
- (6) Sandri, M. Signaling in Muscle Atrophy and Hypertrophy. *Am. Physiol. Soc.* **2008**, *23* (3), 126–180.
- (7) Vingren, J. L.; Kraemer, W. J.; Ratamess, N. A.; Anderson, J. M.; Volek, J. S.; Maresh, C. M. Testosterone Physiology in Resistance Exercise and Training. *Sports Med.* **2010**, *40* (12), 1037–1053. <https://doi.org/10.2165/11536910-000000000-00000>.
- (8) Velloso, C. P. Regulation of Muscle Mass by Growth Hormone and IGF-I. *Br. J. Pharmacol.* **2008**, *154* (3), 557–568. <https://doi.org/10.1038/bjp.2008.153>.
- (9) Schakman, O.; Gilson, H.; Thissen, J. P. Mechanisms of Glucocorticoid-Induced Myopathy. *J. Endocrinol.* **2008**, *197* (1), 1–10. <https://doi.org/10.1677/joe-07-0606>.
- (10) Galluzzo, P.; Rastelli, C.; Bulzomi, P.; Acconcia, F.; Pallottini, V.; Marino, M. 17 $\beta$ -Estradiol Regulates the First Steps of Skeletal Muscle Cell Differentiation via ER- $\alpha$ -Mediated Signals. *Am. J. Physiol.-Cell Physiol.* **2009**, *297* (5), C1249–C1262. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00188.2009>.
- (11) Burrows, M.; Peters, C. E. The Influence of Oral Contraceptives on Athletic Performance in Female Athletes. *Sports Med* **2007**, *37* (7), 557–574. <https://doi.org/10.2165/00007256-200737070-00001>.
- (12) Riechman, S. E.; Lee, C. W. Oral Contraceptive Use Impairs Muscle Gains in Young Women. *J. Strength Cond. Res.* **2022**, *36* (11), 3074–3080. <https://doi.org/10.1519/JSC.0000000000004059>.
- (13) Zimmerman, Y.; Eijkemans, M. J. C.; Coelingh Bennink, H. J. T.; Blankenstein, M. A.; Fauser, B. C. J. M. The Effect of Combined Oral Contraception on Testosterone Levels in Healthy Women: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Hum. Reprod. Update* **2014**, *20* (1), 76–105. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmt038>.
- (14) Hansen, M.; Langberg, H.; Holm, L.; Miller, B. F.; Petersen, S. G.; Doessing, S.; Skovgaard, D.; Trappe, T.; Kjaer, M. Effect of Administration of Oral Contraceptives on the Synthesis and Breakdown of Myofibrillar Proteins in Young Women. *Scand. J. Med. Sci. Sports* **2011**, *21* (1), 62–72. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0838.2009.01002.x>.
- (15) Glass, D. J. Skeletal Muscle Hypertrophy and Atrophy Signaling Pathways. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* **2005**, *37* (10), 1974–1984. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2005.04.018>.
- (16) Musarò, A.; McCullagh, K.; Paul, A.; Houghton, L.; Dobrowolny, G.; Molinaro, M.; Barton, E. R.; L Sweeney, H.; Rosenthal, N. Localized Igf-1 Transgene Expression Sustains Hypertrophy and Regeneration in Senescent Skeletal Muscle. *Nat. Genet.* **2001**, *27* (2), 195–200. <https://doi.org/10.1038/84839>.
- (17) Coleman, M. E.; DeMayo, F.; Yin, K. C.; Lee, H. M.; Geske, R.; Montgomery, C.; Schwartz, R. J. Myogenic Vector Expression of Insulin-like Growth Factor I Stimulates Muscle Cell Differentiation and Myofiber Hypertrophy in Transgenic Mice. *J. Biol. Chem.* **1995**, *270* (20), 12109–12116. <https://doi.org/10.1074/jbc.270.20.12109>.
- (18) Rommel, C.; Bodine, S. C.; Clarke, B. A.; Rossman, R.; Nunez, L.; Stitt, T. N.; Yancopoulos, G. D.; Glass, D. J. Mediation of IGF-1-Induced Skeletal Myotube Hypertrophy by PI(3)K/Akt/mTOR and PI(3)K/Akt/GSK3 Pathways. *Nat. Cell Biol.* **2001**, *3* (11), 1009–1013. <https://doi.org/10.1038/ncb1101-1009>.

- (19) Hay, N.; Sonenberg, N. Upstream and Downstream of mTOR. *Genes Dev.* **2004**, *18* (16), 1926–1945. <https://doi.org/10.1101/gad.1212704>.
- (20) Ohanna, M.; Sobering, A. K.; Lapointe, T.; Lorenzo, L.; Praud, C.; Petroulakis, E.; Sonenberg, N.; Kelly, P. A.; Sotiropoulos, A.; Pende, M. Atrophy of S6K1<sup>-/-</sup> Skeletal Muscle Cells Reveals Distinct mTOR Effectors for Cell Cycle and Size Control. *Nat. Cell Biol.* **2005**, *7* (3), 286–294. <https://doi.org/10.1038/ncb1231>.
- (21) Choi, K. M.; McMahon, L. P.; Lawrence, J. C. Two Motifs in the Translational Repressor PHAS-I Required for Efficient Phosphorylation by Mammalian Target of Rapamycin and for Recognition by Raptor \*. *J. Biol. Chem.* **2003**, *278* (22), 19667–19673. <https://doi.org/10.1074/jbc.M301142200>.
- (22) Hardt, S. E.; Sadoshima, J. Glycogen Synthase Kinase-3 $\beta$ . *Circ. Res.* **2002**, *90* (10), 1055–1063. <https://doi.org/10.1161/01.RES.0000018952.70505.F1>.
- (23) Egerman, M. A.; Glass, D. J. Signaling Pathways Controlling Skeletal Muscle Mass. *Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol.* **2014**, *49* (1), 59–68. <https://doi.org/10.3109/10409238.2013.857291>.
- (24) Latres, E.; Amini, A. R.; Amini, A. A.; Griffiths, J.; Martin, F. J.; Wei, Y.; Lin, H. C.; Yancopoulos, G. D.; Glass, D. J. Insulin-like Growth Factor-1 (IGF-1) Inversely Regulates Atrophy-Induced Genes via the Phosphatidylinositol 3-Kinase/Akt/Mammalian Target of Rapamycin (PI3K/Akt/mTOR) Pathway. *J. Biol. Chem.* **2005**, *280* (4), 2737–2744. <https://doi.org/10.1074/jbc.M407517200>.
- (25) Tawa, N. E.; Odessey, R.; Goldberg, A. L. Inhibitors of the Proteasome Reduce the Accelerated Proteolysis in Atrophiying Rat Skeletal Muscles. *J. Clin. Invest.* **1997**, *100* (1), 197–203. <https://doi.org/10.1172/JCI119513>.
- (26) Lecker, S. H.; Jagoe, R. T.; Gilbert, A.; Gomes, M.; Baracos, V.; Bailey, J.; Price, S. R.; Mitch, W. E.; Goldberg, A. L. Multiple Types of Skeletal Muscle Atrophy Involve a Common Program of Changes in Gene Expression. *FASEB J.* **2004**, *18* (1), 39–51. <https://doi.org/10.1096/fj.03-0610com>.
- (27) Bodine, S. C.; Latres, E.; Baumhueter, S.; Lai, V. K.-M.; Nunez, L.; Clarke, B. A.; Poueymirou, W. T.; Panaro, F. J.; Na, E.; Dharmarajan, K.; Pan, Z.-Q.; Valenzuela, D. M.; DeChiara, T. M.; Stitt, T. N.; Yancopoulos, G. D.; Glass, D. J. Identification of Ubiquitin Ligases Required for Skeletal Muscle Atrophy. *Science* **2001**, *294* (5547), 1704–1708. <https://doi.org/10.1126/science.1065874>.
- (28) Sandri, M.; Sandri, C.; Gilbert, A.; Skurk, C.; Calabria, E.; Picard, A.; Walsh, K.; Schiaffino, S.; Lecker, S. H.; Goldberg, A. L. Foxo Transcription Factors Induce the Atrophy-Related Ubiquitin Ligase Atrogin-1 and Cause Skeletal Muscle Atrophy. *Cell* **2004**, *117* (3), 399–412. [https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(04\)00400-3](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(04)00400-3).
- (29) Li, Y.-P.; Chen, Y.; John, J.; Moylan, J.; Jin, B.; Mann, D. L.; Reid, M. B. TNF- $\alpha$  Acts via P38 MAPK to Stimulate Expression of the Ubiquitin Ligase Atrogin1/MAFbx in Skeletal Muscle. *FASEB J. Off. Publ. Fed. Am. Soc. Exp. Biol.* **2005**, *19* (3), 362–370. <https://doi.org/10.1096/fj.04-2364com>.
- (30) Koistinen, H. A.; Jänne, O. A. Hormonien Vaikutustavat. *Duodecim Oppiortti* **2010**.
- (31) Urban, R. J.; Bodenbun, Y. H.; Gilkison, C.; Foxworth, J.; Coggan, A. R.; Wolfe, R. R.; Ferrando, A. Testosterone Administration to Elderly Men Increases Skeletal Muscle Strength and Protein Synthesis. *Am. J. Physiol.-Endocrinol. Metab.* **1995**, *269* (5), E820–E826. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.1995.269.5.E820>.
- (32) Zhao, W.; Pan, J.; Zhao, Z.; Wu, Y.; Bauman, W. A.; Cardozo, C. P. Testosterone Protects against Dexamethasone-Induced Muscle Atrophy, Protein Degradation and MAFbx Upregulation. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* **2008**, *110* (1), 125–129. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2008.03.024>.
- (33) Enns, D. L.; Tiidus, P. M. The Influence of Estrogen on Skeletal Muscle. *Sports Med.* **2010**, *40* (1), 41–58. <https://doi.org/10.2165/11319760-000000000-00000>.
- (34) Smith, G. I.; Yoshino, J.; Reeds, D. N.; Bradley, D.; Burrows, R. E.; Heisey, H. D.; Moseley, A. C.; Mittendorfer, B. Testosterone and Progesterone, But Not Estradiol, Stimulate Muscle Protein Synthesis in Postmenopausal Women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **2014**, *99* (1), 256–265. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-2835>.
- (35) Landau, R. L.; Poulos, J. T. The Metabolic Influence of Progestins† †Research of Authors Reported Here Was Supported by USPHS Grants No. HD-01290, TO1-AM-05170, and RR-55. In *Advances in Metabolic Disorders*; Levine, R., Luft, R., Eds.; Elsevier, 1971; Vol. 5, pp 119–147. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-027305-8.50024-2>.

- (36) Creinin, M. D.; Westhoff, C. L.; Bouchard, C.; Chen, M. J.; Jensen, J. T.; Kaunitz, A. M.; Achilles, S. L.; Foidart, J.-M.; Archer, D. F. Estetrol-Drospirenone Combination Oral Contraceptive: North American Phase 3 Efficacy and Safety Results. *Contraception* **2021**, *104* (3), 222–228. <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2021.05.002>.
- (37) Edwards, M.; Can, A. S. Progestins. In *StatPearls*; StatPearls Publishing: Treasure Island (FL), 2024.
- (38) Carr, B. R. Uniqueness of Oral Contraceptive Progestins. *Contraception* **1998**, *58* (3, Supplement 1), 23S-27S. [https://doi.org/10.1016/S0010-7824\(98\)00079-1](https://doi.org/10.1016/S0010-7824(98)00079-1).
- (39) Speroff, L.; Fritz, M. A. *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*; Lippincott Williams & Wilkins, 2005.
- (40) CARR, B. R.; PARKER, C. R., JR. ,; MADDEN, J. D.; MACDONALD, P. C.; PORTER, J. C. Plasma Levels of Adrenocorticotropin and Cortisol in Women Receiving Oral Contraceptive Steroid Treatment\*. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **1979**, *49* (3), 346–349. <https://doi.org/10.1210/jcem-49-3-346>.
- (41) ROSENFELD, R. L.; EHRLICH, E. N.; CLEARY, R. E. Adrenal and Ovarian Contributions to the Elevated Free Plasma Androgen Levels in Hirsute Women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **1972**, *34* (1), 92–98. <https://doi.org/10.1210/jcem-34-1-92>.
- (42) Granger, L. R.; Roy, S.; Mishell, D. R. Changes in Unbound Sex Steroids and Sex Hormone Binding Globulin-Binding Capacity during Oral and Vaginal Progestogen Administration. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **1982**, *144* (5), 578–584. [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(82\)90231-9](https://doi.org/10.1016/0002-9378(82)90231-9).
- (43) Westwood, M.; Gibson, J. M.; Pennells, L. A.; White, A. Modification of Plasma Insulin-like Growth Factors and Binding Proteins during Oral Contraceptive Use and the Normal Menstrual Cycle. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **1999**, *180* (3), 530–536. [https://doi.org/10.1016/S0002-9378\(99\)70249-8](https://doi.org/10.1016/S0002-9378(99)70249-8).
- (44) Wiegatz, I.; Kutschera, E.; Lee, J. H.; Moore, C.; Mellinger, U.; Winkler, U. H.; Kuhl, H. Effect of Four Oral Contraceptives on Thyroid Hormones, Adrenal and Blood Pressure Parameters. *Contraception* **2003**, *67* (5), 361–366. [https://doi.org/10.1016/S0010-7824\(03\)00006-4](https://doi.org/10.1016/S0010-7824(03)00006-4).