

Importancia de la Testosterona en la Adaptación a la Altura

Importance of Testosterone on Adaptation at High Altitude

Gustavo F. Gonzales*

GONZALES, G. F. Importancia de la testosterona en la adaptación a la altura. *Int. J. Med. Surg. Sci.,* 2(4):689-697, 2015.

RESUMEN: La adaptación a la altitud es el proceso de aclimatación natural favorecida por las variaciones genéticas y del medio ambiente que permiten a los individuos vivir y reproducirse sin problemas en la altura. La testosterona es una hormona que favorece la eritropoyesis e inhibe la ventilación y podría estar asociada a la adaptación a la altura. La eritrocitosis excesiva que conduce al mal de montaña crónico es causada por una baja saturación arterial de oxígeno y una ineficiencia ventilatoria y reducida respuesta ventilatoria a la hipoxia. La testosterona está elevada en los nativos de altura que presentan eritrocitosis excesiva (>21 g/dl de hemoglobina en varones y >19 g/dl en mujeres). Los nativos de altura en los Andes centrales peruanos con mal de montaña crónico expresan el gen SENP1 que favorece la actividad del receptor de andrógenos. Los resultados de las investigaciones actuales permitirían concluir que el incremento de la testosterona y de la hemoglobina no son adecuadas para la adaptación a la altura.

PALABRAS CLAVE: Hemoglobina; Testosterona; Eritropoyesis; Altitud; SENP1; Adaptación.

INTRODUCCION

En la actualidad se acepta que 200 millones de personas en el mundo habitan en zonas de altura por encima de los 2.500 metros de altura, de los cuales 55 millones viven en América Latina y nueve millones en Perú (Gonzales, 2011, 2013).

Estas poblaciones en el mundo viven con diferentes periodos de antigüedad. Así las poblaciones más antiguas viviendo en la altura son las afincadas en el Tibet y en las zonas altas de Etiopía (Beall *et al.*, 2002; Pasha & Newman, 2010), en tanto con tiempo intermedio de antigüedad se encuentran las poblaciones andinas, particularmente de ancestro aymara. De menor antigüedad en la altura son las poblaciones que habitan las zonas altas en Norte América y más recientemente la etnia China Han que habitan el Tibet por no más de 70 años (Pasha & Newman; Hartinger *et al.*, 2006; Wu *et al.*, 2005).

Todas estas poblaciones sometidas a la baja presión barométrica deben generar mecanismos compensatorios inicialmente fenotípicos y luego de múltiples generaciones la adaptación genotípica.

La principal modificación fenotípica asociada a la vida en las grandes alturas es la elevación en el número de glóbulos rojos y la concentración de hemoglobina (Hb) que se incrementan a medida que aumenta la altitud de residencia (Leon-Velarde *et al.*, 2000). Esta mayor producción de glóbulos rojos se conoce en el Perú para los Andes centrales desde el Siglo XIX (Viault, 1890). Basados en estos y muchos otros hallazgos se planteó a la mayor eritropoyesis como un mecanismo adaptativo a la altura.

Sin embargo, luego de un análisis de la información existente, León-Velarde *et al.* en

*Jefe de la Unidad de Reproducción, Instituto de Investigaciones de la Altura y Jefe del Laboratorio de Endocrinología y Reproducción, Facultad de Ciencias y Filosofía, Universidad Peruana Cayetano Heredia, Lima, Perú.

1990 en su artículo "Evolución de las ideas sobre la policitemia como mecanismo adaptativo a la altura" se opone a esta hipótesis, indicando más bien que la eritrocitosis normal o excesiva es una desventaja para la adaptación a la altura.

Los estudios posteriores más bien muestran que si las poblaciones tienen mayor antigüedad generacional en la altura, los niveles de Hb tienden a ser cercanos a los de nivel del mar (Beall *et al.*, 2002; Gonzales, 2013; Wu *et al.*, 2005). El ejemplo bastante clarificador es lo que ocurre en las alturas del Tibet donde coexisten poblaciones de Tibetanos con más de 25.000 años de antigüedad y los Hans que a consecuencia de la adhesión del Tibet a la China no tienen más de 70 años residiendo en esas zonas. En estas condiciones los niveles de Hb son más bajos en los Tibetanos y elevados en los Hans, situación que se observa tanto en varones como en mujeres (Wu *et al.*, 2005).

Las poblaciones con menor antigüedad generacional se caracterizan por presentar eritrocitosis excesiva (EE), una condición definida cuando la Hb es mayor de 21 g/dl en varones y >19 g/dl en mujeres (Gonzales & Chaupis, 2015). La EE es un signo cardinal de la falta de adaptación a la altura o mal de montaña crónico (MMC) (Gonzales *et al.*, 2009; Peñaloza & Arias Stella, 2007). Esta patología que se puede presentar hasta en el 20% de la población que habita los Andes centrales del Perú se asocia a una hipoventilación relativa y a EE secundaria (Peñaloza & Arias Stella).

Winslow & Monge (1987) concluyen en base a una serie de estudios en poblaciones de la altura que la eritrocitosis excesiva en los nativos de la altura no tiene ninguna utilidad. La eritrocitosis excesiva es causada en respuesta a una baja saturación arterial de oxígeno y una ineficiencia ventilatoria y reducida respuesta ventilatoria a la hipoxia; en tanto que la hipertrofia ventricular derecha, la hipertensión pulmonar y el remodelamiento de las arteriolas pulmonares observado también en el MMC contribuyen a la hipertensión pulmonar inducido por la altura.

En el progreso de estas patologías parecen confluír factores genéticos que determinarían que algunas personas que nacen y viven en la altura desarrollen estas patologías en tan-

to que otras no (Droma *et al.*, 2006, 2008; Wang *et al.*, 2010a, 2010b; Zhou *et al.*, 2013; Udpa *et al.*, 2014; Simonson *et al.*, 2010; Wuren *et al.*, 2014).

Teniendo en cuenta lo anterior es importante conocer cómo se regula la aparición de la eritrocitosis excesiva. Así, se ha estudiado a la Epo, hormona producida entre otros por el riñón, que actúa favoreciendo la eritropoyesis. Efectivamente en los nativos de la altura, los niveles de Epo en suero se encuentran incrementados; sin embargo en los casos de eritrocitosis excesiva los niveles de Epo no son diferentes a los de aquellos individuos nativos de altura que no tienen este exceso (Leon-Velarde *et al.*, 1991; Gonzales *et al.*, 2009; Painschab *et al.*, 2015), por lo que no es posible explicar en base a la Epo sérica la presencia de la eritrocitosis excesiva.

Sin embargo un reciente estudio muestra que la EE está fuertemente asociado con una disminución en los niveles plasmáticos del receptor soluble de eritropoyetina (sEpoR) y con niveles altos de la Epo plasmática/sEpoR y que ello sería un fuerte estímulo para la eritropoyesis (Villafuerte *et al.*, 2014).

Las hormonas participan y regulan los procesos de adaptación a cambios ambientales por lo que es lógico pensar en su intervención en el proceso de adaptación a la altura. El MMC, es una enfermedad de falta de adaptación a vivir en la altura, donde se observa que es más frecuente en varones que en mujeres y en este último caso su frecuencia aumenta con la menopausia (Whittembury & Monge, 1972; León-Velarde *et al.*, 1997). Esto sugiere que las hormonas sexuales pueden tener un importante rol como ya ha sido sugerido previamente (Gonzales *et al.*, 2009; Gonzales 2013; Gonzales & Chaupis 2015).

La eritropoyesis es un proceso regulado hormonalmente. Al menos dos hormonas tienen las propiedades de inducir la producción de eritrocitos, la Epo (Kuhrt & Wojchowski) y la testosterona (Aghazadeh *et al.*, 2015; Bachman *et al.*, 2014).

La Epo es la hormona principal que regula la eritropoyesis. La Epo es una glicoproteína

de 30.4 KDa en una cadena de 165 amino ácidos donde se le unen 4 glicanos y es producida principalmente por el riñón (Souma *et al.*, 2015; Jelkman). La Epo estimula la proliferación y diferenciación de los precursores eritroides en la médula ósea (Jelkman).

Los niveles de Epo no son diferentes entre varones y mujeres a pesar que la Hb es mayor en varones (Grote Beverborg *et al.*, 2015). En los nativos de los Andes hay una gran variabilidad en los niveles de Epo y la respuesta eritrocítica a la altura; sin embargo, como se ha manifestado previamente no hay correlación entre los niveles de Epo séricos en nativos de la altura con eritrocitosis excesiva y aquellos viviendo en la altura sin esta condición patológica. Si la Epo no cumple un papel importante en el MMC es posible que la testosterona tenga algún rol en dicha patología. La administración de testosterona estimula la eritropoyesis en varones en forma dosis-dependiente especialmente en la tercera edad (Coviello *et al.*, 2008), y es también responsable del aumento de la Hb que ocurre en varones con la pubertad (Gonzales & Reynafarje, 1982) y en la adrenarquia prematura (Utriainen *et al.*, 2013) Se ha observado una asociación entre Hb y testosterona tanto en hombres como mujeres con hemodiálisis (Ekart *et al.*, 2014).

Aunque se ha sugerido que la acción de testosterona puede ser mediado por Epo, las evidencias no aportan para aceptar esta posibilidad (Maggio *et al.*, 2013).

La testosterona no solo actúa estimulando la eritropoyesis sino que también tienen un efecto sobre la ventilación inhibiéndola (Killick *et al.*). El efecto de testosterona parece deberse a su conversión a dihidrotestosterona; así el uso de finasteride que bloquea la conversión de testosterona a dihidrotestosterona revierte el efecto de la testosterona en la ventilación durante el sueño (Chowdhuri *et al.*, 2013).

Si bien la testosterona tiene un efecto inhibitorio en la ventilación, un análisis de datos en la altura muestra que esta hormona tendría un rol mínimo en la ventilación en la altura (Gonzales, 2013), por lo que su efecto debería ser analizado en profundidad sobre la eritropoyesis.

La testosterona regula la eritropoyesis en diversas especies de mamíferos incluyendo a los humanos de ambos sexos (Shahani *et al.*, 2009). En diferentes especies incluyendo humanos se encuentran diferencias en la concentración de Hb, sin diferencias en los niveles de Epo (Murphy, 2014).

Se ha generado la hipótesis que esta diferencia entre sexos se deba no a una mayor eritropoyesis en varones que mujeres adultas, sino a diferencias en los efectos de estrógenos y andrógenos en la microvasculatura renal; así los estrógenos dilatan y los andrógenos contraen los vasos menores de 300 μm en diámetro, respectivamente y con ello conducirían a aumentar el hematocrito en varones y disminuirlo en mujeres en la sangre arterial, capilar y venosa (Murphy).

La administración de testosterona incrementa los niveles de Hb y hematocrito de manera dosis-dependiente sin un aumento asociado en los niveles de Epo (Delev *et al.*, 2013; Coviello *et al.*). La testosterona también ha mostrado un efecto regulador de la homeostasis del hierro a través de una supresión en la producción de hepcidina (Bachman, *et al.*, 2014).

La eritrocitosis es el efecto adverso más frecuente de la administración de testosterona por lo que se supone que la supresión de hepcidina por la testosterona podría jugar un rol importante en esta patología (Bachman *et al.*, 2010).

Entre las posibilidades de acción de la testosterona sobre los niveles elevados de Hb parece destacar su efecto supresor en los niveles de hepcidina (Bachman *et al.*, 2014; Guo *et al.*); sin embargo, es necesario profundizar los estudios sobre el efecto de testosterona en la respuesta de Epo o su efecto vasoconstrictor en la microvasculatura renal.

La hepcidina, un polipéptido producido en el hígado, es la principal hormona reguladora del hierro que media la homeostasis de las concentraciones extracelulares de hierro (Miseta *et al.*). La hepcidina que se conoció como un compuesto antimicrobiano (HAMP: Hepcidin anti microbial peptide) actúa regulando la entrada de hierro al plasma a partir de los tejidos:

enterocitos duodenales que absorben hierro de la dieta, hepatocitos que almacenan hierro, y de los macrófagos que reciclan hierro de los eritrocitos seniles (Schmidt).

La hepcidina se une y degrada el transportador en el canal de hierro, ferroportina y con ello evita la absorción intestinal de hierro o de los tejidos donde se encuentran almacenados (Li *et al.*).

La elevación de hepcidina, por ejemplo por un estado inflamatorio, resulta en menor absorción intestinal de hierro y con ella menor disponibilidad de hierro para la eritropoyesis (Schmidt).

Recientemente se ha demostrado que la testosterona en humanos inhibe los niveles de hepcidina, incrementando con ello la absorción intestinal de hierro (Bachman *et al.*, 2010).

ADAPTACION A LA ALTURA

El hierro es un metal altamente oxidante. Durante la exposición aguda a la altura, la hipoxia genera una disminución de la hepcidina que favorece la biodisponibilidad de hierro (Talbot *et al.*). Se ha demostrado que la hipoxia hipobárica intermitente genera un estatus oxidante tanto en testículo como en plasma (Castillo *et al.*). Este efecto es mucho mayor en hipoxia hipobárica continua (Vargas *et al.*). Daño similar en la función testicular también se observa durante la exposición intermitente a una altura natural de 3.000 m (Cikutovic *et al.*) o por exposición crónica continua (Farías *et al.*, 2005).

La exposición a la altura se asocia también a un aumento en los niveles de testosterona sérica (Gonzales *et al.* 1990, 2005).

Este mayor valor de testosterona sérica también se observa en nativos de la altura no adaptados (Beall *et al.*, 1992; Gonzales *et al.*, 2009, 2011). También se observa que varones con elevados niveles de testosterona sérica en la altura y con EE presentan asociado una alteración en la función testicular (Gonzales *et al.*, 2012).

Los niveles basales de testosterona en suero, plasma o saliva han sido estudiados por

diversos investigadores. En diversos estudios donde se incluyen varones que no presentan eritrocitosis excesiva y que estarían adaptados, los niveles de testosterona fueron similares a los observados a nivel del mar. Así, no se han observado diferencias en los niveles de testosterona sérica entre varones de Lima (150 m) y aquellos sin eritrocitosis excesiva de Cusco (3.400 m) (Garmendia *et al.*, 1978; Gonzales, 1993), Cerro de Pasco (4.340 m) (Coyotupa, 1986; Kaneku; Llaque, 1974) y Morococha (4.540 m) (Llaque). Igual ocurre en Aymaras de Bolivia, donde los valores de testosterona en saliva son similares a los de nivel mar (Beall *et al.*, 1992).

Con dicha información se ha generado la hipótesis que la testosterona podría estar relacionada a la eritrocitosis excesiva y con ello a la etiopatogenia del MMC (Gonzales, 2011). Esta mayor actividad andrógénica se debe a una mayor conversión de dehidroepiandrosterona sulfato (DHEAS) a androstenediona y este a testosterona por mayor actividad de la enzima 17 beta hidroxisteroide deshidrogenasa y no a un menor catabolismo de testosterona a estradiol (Gonzales *et al.*, 2012; Gonzales & Chaupis, 2015). Esto también parece ocurrir en mujeres, donde los mayores niveles de hematocrito se asocian a niveles elevados de testosterona asociados a valores bajos de DHEAS, que revela la rápida transformación de DHEAS a androstenediona y luego a testosterona (Gonzales & Villena; Gonzales, 2004).

En la Figura 1 se puede apreciar la relación directa entre los niveles de testosterona sérica y el hematocrito (Gonzales, 2011).

En Cerro de Pasco, ubicado en los Andes centrales, se ha demostrado una mayor respuesta de testosterona sérica a la estimulación con la hormona gonadotropina coriónica (hCG); esto no se observa en Cuzco, ubicado en los Andes Sur (Gonzales *et al.*, 1997). Esto parece deberse a que la población de Cerro de Pasco tiene una menor antigüedad generacional viviendo en la altura que la de Cuzco. Ello puede contribuir a que en Cerro de Pasco sea más prevalente la eritrocitosis excesiva, y por lo tanto esta población esté menos adaptada que la de Cuzco a vivir en la altura (Gonzales, 2007).

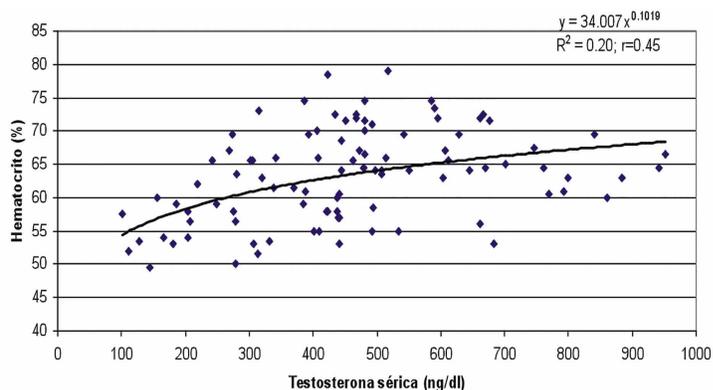


Fig. 1. Asociación entre los niveles de testosterona sérica y el hematocrito en varones adultos de Cerro de Pasco (4340 m) (Gonzales, 2011).

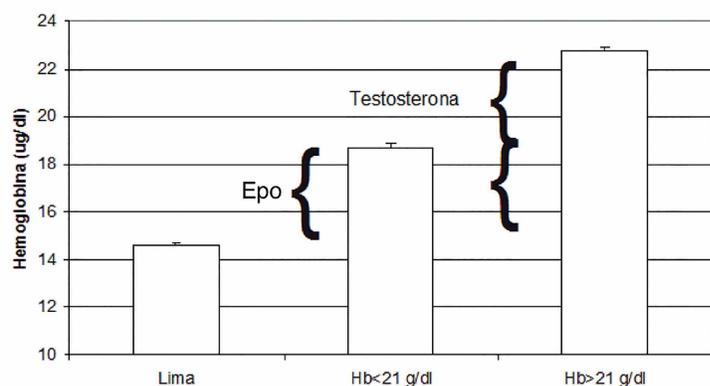


Fig. 2. Niveles de hemoglobina (Hb) en varones de Lima (150 m) y de Cerro de Pasco sin ($Hb \leq 21$ g/dl) y con ($Hb > 21$ g/dl). Se plantea que la elevación de Hb en el grupo sin EE es debido a (Epo) y que el mayor valor de Hb en EE es debido a la testosterona (Gonzales, 2011).

Esto también ha sido corroborado en el Tíbet donde se demuestra que la mayor eritrocitosis se observa en varones Han, que tienen menor antigüedad generacional que los Tibetanos y que este efecto se produce después de la pubertad (Wu *et al.*, 2005). Lo que indicaría que la testosterona que se incrementa con la pubertad (Gonzales & Reynafarje, 1982) sería responsable de esta diferencia.

Es interesante el hallazgo que en varones con elevados niveles de testosterona y de hemoglobina, que si presentan una elevación de los niveles de zinc en suero, se observa una disminución en la puntuación de la prueba de signos y síntomas de MMC (Gonzales *et al.*, 2011). Recientemente, se ha observado que la suplementación oral con zinc se reduce la dosis de Epo requerido para el tratamiento de pacientes en hemodiálisis (Kobayashi *et al.*)

El nativo de altura se caracteriza por una menor ventilación y una respuesta atenuada de la ventilación al estímulo hipóxico (Peñaloza & Arias Stella) ello conlleva a estimular la eritropoyesis mediado inicialmente por la Epo; si el nativo de altura se caracteriza por tener niveles normales elevados de testosterona, el riesgo de eritrocitosis excesiva es más alta (Fig. 2). Tanto la testosterona como la Hb se asocian a signos y síntomas de MMC (Gonzales *et al.*, 2011). Esto implicaría que la testosterona elevada no es buena para adaptación a la altura (aclimatación natural).

Esta mayor actividad andrónica asociada al MMC parece tener un origen genético. En efecto, recientes estudios en Cerro de Pasco (4.340 m) en los Andes centrales del Perú demuestran que el gen SENP1 se expresa en los pacientes con MMC y no en aquellos sin MMC en la altura (Cole *et al.*, 2014; Zhou *et al.*).

La activación del gen SNP1 favorece la desumoiación del receptor de andrógenos (Wu *et al.*, 2014). La sumoiación es un proceso importante que ocurre luego de la activación del receptor de andrógenos y que permite terminar con el efecto androgénico (Sutinen *et al.*, 2014). La inhibición de la sumoiación por activación del gen SNP1 mantiene activo el receptor de andrógeno y con ello la actividad androgénica.

CONCLUSIONES

Los datos analizados sugieren que la eritrocitosis y la elevación de la testosterona o la mayor actividad androgénica en la altura no serían buenos mecanismos de adaptación a la altura.

Conflictos de Interés. El autor declara no tener conflictos de interés en la publicación de este artículo.

GONZALES, G. F. Importance of testosterone on adaptation at high altitude. *Int. J. Med. Surg. Sci.*, 2(4):689-697, 2015.

SUMMARY: Adaptation or natural acclimatization results from the interaction between genetic variations and acclimatization resulting in individuals with ability to live and reproduce without problems at high altitudes. Testosterone is a hormone that increases erythropoiesis and inhibits ventilation. It could therefore, be associated to the adaptation to high altitudes. Excessive erythrocytosis, which in turn will develop chronic mountain sickness is caused by low arterial oxygen saturation and ventilatory inefficiency and blunted ventilatory response to hypoxia. Testosterone is elevated in natives at high altitude with excessive erythrocytosis (>21 g /dl hemoglobin in men and >19 g/dl in women). Natives from the Peruvian central Andes with chronic mountain sickness express gene SENP1 that enhances the activity of the androgen receptor. Results of the current investigations suggest that increase in serum testosterone and hemoglobin is not adequate for adaptation to high altitude.

KEY WORDS: Hemoglobin; Testosterone; Erythropoiesis; Altitude; SENP1, Adaptation.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- Aghazadeh, M.; Pastuszak, A. W.; Johnson, W. G.; McIntyre, M. G.; Hsieh, T. M. & Lipshultz, L. I. Elevated Dihydrotestosterone is Associated with Testosterone Induced Erythrocytosis. *J. Urol.*, 194(1):160-5, 2015.
- Bachman, E.; Feng, R.; Travison, T.; Li, M.; Olbina, G.; Ostland, V.; Ulloor, J.; Zhang, A.; Basaria, S.; Ganz, T.; Westerman, M. & Bhasin, S. Testosterone suppresses hepcidin in men: a potential mechanism for testosterone-induced erythrocytosis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 95(10):4743-7, 2010.
- Bachman, E.; Travison, T. G.; Basaria, S.; Davda, M. N.; Guo, W.; Li, M.; Connor Westfall, J.; Bae, H.; Gordeuk, V. & Bhasin, S. Testosterone induces erythrocytosis via increased erythropoietin and suppressed hepcidin: evidence for a new erythropoietin/hemoglobin set point. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.*, 69(6):725-35, 2014.
- Beall, C. M.; Decker, M. J.; Brittenham, G. M.; Kushner, I.; Gebremedhin, A. & Strohl, K. P. An Ethiopian pattern of human adaptation to high-altitude hypoxia. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 99(26):17215-8, 2002.
- Beall, C. M.; Worthman, C. M.; Stallings, J.; Strohl, K. P.; Brittenham, G. M. & Barragan, M. Salivary testosterone concentration of Aymara men native to 3600 m. *Ann. Hum. Biol.*, 19(1):67-78, 1992.
- Castillo, R. L.; Zepeda, A. B.; Short, S. E.; Figueroa, E.; Bustos-Obregon, E. & Farías, J. G. Protective effects of polyunsaturated fatty acids supplementation against testicular damage induced by intermittent hypobarichypoxia in rats. *J. Biomed. Sci.*, 22:8, 2015.
- Chowdhuri, S.; Bascom, A.; Mohan, D.; Diamond, M. P. & Badr, M. S. Testosterone conversion blockade increases breathing stability in healthy men during NREM sleep. *Sleep*. 36(12):1793-8, 2013.
- Cikutovic, M.; Fuentes, N. & Bustos-Obregón, E. Effect of intermittent hypoxia on the reproduction of rats exposed to high altitude in the Chilean Altiplano. *High Alt. Med. Biol.*, 10(4):357-63, 2009.
- Cole, A. M.; Petousi, N.; Cavalleri, G. L. & Robbins, P. A. Genetic variation in SENP1 and ANP32D as predictors of chronic mountain sickness. *High Alt. Med. Biol.*, 15(4):497-9, 2014.
- Coviello, A. D.; Kaplan, B.; Lakshman, K. M.; Chen, T.; Singh, A. B. & Bhasin, S. Effects of graded doses of testosterone on erythropoiesis in healthy young and older men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 93(3):914-9, 2008.
- Coyotupa, J. *Maduración sexual en Cerro de Pasco (4340 m) y Lima (150 m)*. Tesis Doctoral. Lima, Universidad Peruana Cayetano Heredia, 1986.
- Delev, D. P.; Davcheva, D. P.; Kostadinov, I. D. & Kostadinova, I. I. Effect of testosterone propionate on erythropoiesis after experimental orchietomy. *Folia Med. (Plovdiv)*, 55(2):51-7, 2013.
- Droma, Y.; Hanaoka, M.; Basnyat, B.; Arjyal, A.; Naupane, P.; Pandit, A.; Sharma, D.; Miwa, N.; Ito, M.; Katsuyama, Y.; Ota, M. & Kubo, K. Genetic contribution of the endothelial nitric oxide synthase gene to high altitude adaptation in sherpas. *High Alt. Med. Biol.*, 7(3):209-20, 2006.
- Droma, Y.; Hanaoka, M.; Basnyat B.; Arjyal, A.; Neupane, P.; Pandit, A.; Sharma, D.; Ito, M.; Miwa,

- N.; Katsuyama, Y.; Ota, M. & Kubo, K. Adaptation to high altitude in Sherpas: association with the insertion/deletion polymorphism in the Angiotensin-converting enzyme gene. *Wilderness Environ. Med.*, 19(1):22-9, 2008.
- Ekart, R.; Taskovska, M.; Hojs, N.; Bevc, S. & Hojs, R. Testosterone and hemoglobin in hemodialysis male and female patients. *Artif. Organs*, 38(7):598-603, 2014.
- Farias, J. G.; Bustos-Obregón, E.; Orellana, R.; Bucarey, J. L.; Quiroz, E. & Reyes, J. G. Effects of chronic hypobaric hypoxia on testis histology and round spermatid oxidative metabolism. *Andrologia*, 37(1):47-52, 2005.
- Garmendia, F.; Valdivia, H.; Castillo, O.; Ugarte, N. & Garmendia, A. *Función endocrina en el hombre normal de mediana altitud*. Resumen. La Oroya, I Jornada de Medicina y Cirugía de Altura, 1978.
- Gonzales, G. F. Hematocrit values in women at high altitude and its relationship with sex hormone levels. *J. Qinghai Med. Coll.*, 25:267-72, 2004.
- Gonzales, G. F. Peruvian contributions to the study on human reproduction at high altitude: from the chronicles of the Spanish conquest to the present. *Respir. Physiol. Neurobiol.*, 158(2-3):172-9, 2007.
- Gonzales, G. F. *Fisiología reproductiva en la altura*. En: Gonzales, G. F. (Ed.). *Reproducción Humana en la Altura*. Lima, Ediciones IIA, 1993. pp.3-24.
- Gonzales, G. F. Hemoglobina y testosterona: importancia en la aclimatación y adaptación a la altura. *Rev. Peru. Med. Exp. Salud Publica*, 28(1):92-100, 2011.
- Gonzales, G. F. Serum testosterone levels and excessive erythrocytosis during the process of adaptation to high altitudes. *Asian J. Androl.*, 15(3):368-74, 2013.
- Gonzales, G. F. & Reynafarje, C. Cambios del hematocrito con la pubertad. *Diagn. (Lima)*, 9:161-78, 1982.
- Gonzales, G. F. & Chaupis, D. Higher androgen bioactivity is associated with excessive erythrocytosis and chronic mountain sickness in Andean Highlanders: a review. *Andrologia*, 47(7):729-43, 2015.
- Gonzales, G. F. & Villena, A. Low pulse oxygen saturation in post-menopausal women at high altitude is related to a high serum testosterone/estradiol ratio. *Int. J. Gynaecol. Obstet.*, 71(2):147-54, 2000.
- Gonzales, G. F.; Tapia, V.; Gasco, M. & Gonzales-Castañeda, C. Serum testosterone levels and score of chronic mountain sickness in Peruvian men natives at 4340 m. *Andrologia*, 43(3):189-95, 2011.
- Gonzales, G. F.; Gasco, M.; Tapia, V. & Gonzales-Castañeda, C. High serum testosterone levels are associated with excessive erythrocytosis of chronic mountain sickness in men. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 296(6):E1319-25, 2009.
- Gonzales, G. F.; Tapia, V.; Gasco, M. & Gonzales-Castañeda, C. Aromatase activity after a short-course of letrozole administration in adult men at sea level and at high altitude (with or without excessive erythrocytosis). *Horm. Metab. Res.*, 44(2):140-5, 2012.
- Gonzales, G. F.; Lozano-Hernández, R.; Gasco, M.; Gonzales-Castañeda, C. & Tapia, V. Resistance of sperm motility to serum testosterone in men with excessive erythrocytosis at high altitude. *Horm. Metab. Res.*, 44(13):987-92, 2012.
- Gonzales, G. F.; Tapia, V.; Gasco, M. & Gonzales-Castañeda, C. Serum testosterone levels and score of chronic mountain sickness in Peruvian men natives at 4340 m. *Andrologia*, 43(3):189-95, 2011.
- Gonzales, G. F.; Rodriguez, L.; Valera, J.; Sandoval, E. & Garcia-Hijarles, M. Prevention of high altitude-induced testicular disturbances by previous treatment with cyproheptadine in male rats. *Arch. Androl.*, 24(2):201-5, 1990.
- Gonzales, G. F.; Tapia, V.; Gasco, M.; Rubio, J. & Gonzales-Castañeda, C. High serum zinc and serum testosterone levels were associated with excessive erythrocytosis in men at high altitudes. *Endocrine*, 40(3):472-80, 2011.
- Gonzales, G. F.; Villena, A.; Llaque, W.; Kaneku, L.; Coyotupa, J. & Guerra-García, R. Función endócrina testicular en la exposición aguda a la altura y en el nativo andino. *Rev. Per. Endocrin. Metab.*, 3:62-76, 1997.
- Gonzales, G. F.; Chung, F. A.; Miranda, S.; Valdez, L. B.; Zaobornyj, T.; Bustamante, J. & Boveris, A. Heart mitochondrial nitric oxide synthase is upregulated in male rats exposed to high altitude (4,340 m). *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, 288(6):H2568-73, 2005.
- Grote Beverborg, N.; Verweij, N.; Klip, I. T.; van der Wal, H. H.; Voors, A. A.; van Veldhuisen, D. J.; Gansevoort, R. T.; Bakker, S. J.; van der Harst, P. & van der Meer, P. Erythropoietin in the general population: reference ranges and clinical,

- biochemical and genetic correlates. *PLoS One*, 10(4):e0125215, 2015.
- Guo, W.; Bachman, E.; Li, M.; Roy, C. N.; Blusztajn, J.; Wong, S.; Chan, S. Y.; Serra, C.; Jasuja, R.; Travison, T. G.; Muckenthaler, M. U.; Nemeth, E. & Bhasin, S. Testosterone administration inhibits hepcidin transcription and is associated with increased iron incorporation into red blood cells. *Aging Cell*, 12(2):280-91, 2013.
- Hartinger, S.; Tapia, V.; Carrillo, C.; Bejarano, L. & Gonzales, G. F. Birth weight at high altitudes in Peru. *Int. J. Gynaecol. Obstet.*, 93(3):275-81, 2006.
- Jelkmann, W. Physiology and pharmacology of erythropoietin. *Transfus. Med. Hemother.*, 40(5):302-9, 2013.
- Kaneku, L. *Respuesta testicular a la hCG en varones jóvenes y ancianos a nivel del mar y en la altura*. Tesis de Maestría. Lima, Universidad Peruana Cayetano Heredia, 1989.
- Killick, R.; Wang, D.; Hoyos, C. M.; Yee, B. J.; Grunstein, R. R. & Liu, P. Y. The effects of testosterone on ventilatory responses in men with obstructive sleep apnea: a randomised, placebo-controlled trial. *J. Sleep Res.*, 22(3):331-6, 2013.
- Kobayashi, H.; Abe, M.; Okada, K.; Tei, R.; Maruyama, N.; Kikuchi, F.; Higuchi, T. & Soma, M. Oral zinc supplementation reduces the erythropoietin responsiveness index in patients on hemodialysis. *Nutrients*, 7(5):3783-95, 2015.
- Kuhrt, D. & Wojchowski, D. M. Emerging EPO and EPO receptor regulators and signal transducers. *Blood*, 125(23):3536-41, 2015.
- León-Velarde, F. Evolución de las ideas sobre la policitemia como mecanismo adaptativo a la altura. *Bull. Inst. Fr. Etudes Andines*, 19(2):443-53, 1990.
- León-Velarde, F.; Monge, C. C.; Vidal, A.; Carcagno, M.; Criscuolo, M. & Bozzini, C. E. Serum immunoreactive erythropoietin in high altitude natives with and without excessive erythrocytosis. *Exp. Hematol.*, 19(4):257-60, 1991.
- León-Velarde, F.; Ramos, M. A.; Hernández, J. A.; De Idiáquez, D.; Muñoz, L. S.; Gaffo, A.; Córdova, S.; Durand, D. & Monge, C. The role of menopause in the development of chronic mountain sickness. *Am. J. Physiol.*, 272(1 Pt. 2):R90-4, 1997.
- León-Velarde, F.; Gamboa, A.; Chuquiza, J. A.; Esteba, W. A.; Rivera-Chira, M. & Monge, C. C. Hematological parameters in high altitude residents living at 4,355, 4,660, and 5,500 meters above sea level. *High Alt. Med. Biol.*, 1(2):97-104, 2000.
- Li, S.; Liu, Y.; Wang, Y.; Qi, P. & Wang, D. The role of serum hepcidin and ferroportin1 in placenta on iron transfer from mother to fetus. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi*, 36(4):307-11, 2015.
- Llaque, W. *Estudio del eje hipotálamo-hipofisiario-gonadal en hombres normales a nivel del mar y en la altura*. Tesis Doctoral. Lima, Universidad Peruana Cayetano Heredia, 1974.
- Maggio, M.; Snyder, P. J.; Ceda, G. P.; Milaneschi, Y.; Luci, M.; Cattabiani, C.; Masoni, S.; Vignali, A.; Volpi, R.; Lauretani, F.; Peachey, H.; Valenti, G.; Cappola, A. R.; Longo, D. & Ferrucci, L. Is the haematopoietic effect of testosterone mediated by erythropoietin? The results of a clinical trial in older men. *Andrology*, 1(1):24-8, 2013.
- Miseta, A.; Nagy, J.; Nagy, T.; Poór, V. S.; Fekete, Z. & Sipos, K. Hepcidin and its potential clinical utility. *Cell Biol. Int.*, 39(11):1191-202, 2015.
- Murphy, W. G. The sex difference in haemoglobin levels in adults — Mechanisms, causes, and consequences. *Blood Rev.*, 28(2):41-7, 2014.
- Painschab, M. S.; Malpartida, G. E.; Dávila-Roman, V. G.; Gilman, R. H.; Kolb, T. M.; León-Velarde, F.; Miranda, J. J. & Checkley, W. Association between serum concentrations of hypoxia inducible factor responsive proteins and excessive erythrocytosis in high altitude peru. *High Alt. Med. Biol.*, 16(1):26-33, 2015.
- Pasha, M. A. & Newman, J. H. High-altitude disorders: pulmonary hypertension: pulmonary vascular disease: the global perspective. *Chest*, 137(6 Suppl.):13S-19S, 2010.
- Peñaloza, D. & Arias-Stella, J. The heart and pulmonary circulation at high altitudes: healthy highlanders and chronic mountain sickness. *Circulation*, 115(9):1132-46, 2007.
- Schmidt, P. J. Regulation of Iron Metabolism by Hepcidin under Conditions of Inflammation. *J. Biol. Chem.*, 290(31):18975-83, 2015.
- Shahani, S.; Braga-Basaria, M.; Maggio, M. & Basaria, S. Androgens and erythropoiesis: past and present. *J. Endocrinol. Invest.*, 32(8):704-16, 2009.

- Simonson, T. S.; Yang, Y.; Huff, C. D.; Yun, H.; Qin, G.; Witherspoon, D. J.; Bai, Z.; Lorenzo, F. R.; Xing, J.; Jorde, L. B.; Prchal, J. T. & Ge, R. Genetic evidence for high-altitude adaptation in Tibet. *Science*, 329(5987):72-5, 2010.
- Souma, T.; Suzuki, N. & Yamamoto, M. Renal erythropoietin-producing cells in health and disease. *Front Physiol.*, 6:167, 2015.
- Sutinen, P.; Rahkama, V.; Rytinki, M. & Palvimo, J. J. Nuclear mobility and activity of FOXA1 with androgen receptor are regulated by SUMOylation. *Mol. Endocrinol.*, 28(10):1719-28, 2014.
- Talbot, N. P.; Lakhal, S.; Smith, T. G.; Privat, C.; Nickol, A. H.; Rivera-Ch, M.; León-Velarde, F.; Dorrington, K. L.; Mole, D. R. & Robbins, P. A. Regulation of hepcidin expression at high altitude. *Blood*, 119(3):857-60, 2012.
- Udpa, N.; Ronen, R.; Zhou, D.; Liang, J.; Stobdan, T.; Appenzeller, O.; Yin, Y.; Du, Y.; Guo, L.; Cao, R.; Wang, Y.; Jin, X.; Huang, C.; Jia, W.; Cao, D.; Guo, G.; Claydon, V. E.; Hainsworth, R.; Gamboa, J. L.; Zibenigus, M.; Zenebe, G.; Xue, J.; Liu, S.; Frazer, K. A.; Li, Y.; Bafna, V. & Haddad, G. G. Whole genome sequencing of Ethiopian highlanders reveals conserved hypoxia tolerance genes. *Genome Biol.*, 15(2):R36, 2014.
- Utriainen, P.; Jääskeläinen, J. & Voutilainen, R. Blood erythrocyte and hemoglobin concentrations in premature adrenarche. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 98(1):E87-91, 2013.
- Vargas, A.; Bustos-Obregón, E. & Hartley, R. Effects of hypoxia on epididymal sperm parameters and protective role of ibuprofen and melatonin. *Biol. Res.*, 44(2):161-7, 2011.
- Viault, F. G. Sur l'augmentation considérable du nombre des globules rouges dans le sang chez les habitants des hauts plateaux de l'Amérique du Sud. *C. R. Acad. Sci. Paris*, 111:917-8, 1890.
- Villafuerte, F. C.; Macarlupú, J. L.; Anza-Ramírez, C.; Corrales-Melgar, D.; Vizcardo-Galindo, G.; Corante, N. & León-Velarde, F. Decreased plasma soluble erythropoietin receptor in high-altitude excessive erythrocytosis and Chronic Mountain Sickness. *J. Appl. Physiol.* (1985), 117(11):1356-62, 2014.
- Wang, H. Y.; Hu, Y.; Wang, S. H.; Shan, Q. L.; Li, Y. C.; Nie, J.; Yi, L. Y.; Bao, D. P.; Xu, C. Y. & He, Z. H. Association of androgen receptor CAG repeat polymorphism with VO₂max response to hypoxic training in North China Han men. *Int. J. Androl.*, 33(6):794-9, 2010a.
- Wang, P.; Ha, A. Y.; Kidd, K. K.; Koehle, M. S. & Rupert, J. L. A variant of the endothelial nitric oxide synthase gene (NOS3) associated with AMS susceptibility is less common in the Quechua, a high altitude Native population. *High Alt. Med. Biol.*, 11(1):27-30, 2010b.
- Whittembury, J. & Monge, C. C. High altitude, haematocrit and age. *Nature*, 238(5362):278-9, 1972.
- Winslow, R. M. & Monge, C. C. *Hypoxia, polycythemia and chronic mountain sickness*. Baltimore, John Hopkins University Press, 1987.
- Wu, R.; Cui, Y.; Yuan, X.; Yuan, H.; Wang, Y.; He, J.; Zhao, J. & Peng, S. SUMO-specific protease 1 modulates cadmium-augmented transcriptional activity of androgen receptor (AR) by reversing AR SUMOylation. *Toxicol. Lett.*, 229(2):405-13, 2014.
- Wu, T.; Wang, X.; Wei, C.; Cheng, H.; Wang, X.; Li, Y.; Ge-Dong; Zhao, H.; Young, P.; Li, G. & Wang, Z. Hemoglobin levels in Qinghai-Tibet: different effects of gender for Tibetans vs. Han. *J. Appl. Physiol.* (1985), 98(2):598-604, 2005.
- Wuren, T.; Simonson, T. S.; Qin, G.; Xing, J.; Huff, C. D.; Witherspoon, D. J.; Jorde, L. B. & Ge, R. L. Shared and unique signals of high-altitude adaptation in geographically distinct Tibetan populations. *PLoS One*, 9(3):e88252, 2014.
- Zhou, D.; Udpa, N.; Ronen, R.; Stobdan, T.; Liang, J.; Appenzeller, O.; Zhao, H. W.; Yin, Y.; Du, Y.; Guo, L.; Cao, R.; Wang, Y.; Jin, X.; Huang, C.; Jia, W.; Cao, D.; Guo, G.; Gamboa, J. L.; Villafuerte, F.; Callacando, D.; Xue, J.; Liu, S.; Frazer, K. A.; Li, Y.; Bafna, V. & Haddad, G. G. Whole-genome sequencing uncovers the genetic basis of chronic mountain sickness in Andean highlanders. *Am. J. Hum. Genet.*, 93(3):452-62, 2013.

Dirección para Correspondencia:
Gustavo F. Gonzales
Instituto de Investigaciones de la Altura
Jefe del Laboratorio de Endocrinología
y Reproducción
Facultad de Ciencias y Filosofía
Universidad Peruana Cayetano Heredia
Honorio Delgado 430
Lima
PERU

Email: ep.hcpu@selaznog.ovatsug

Recibido : 26-10-2015

Aceptado: 29-11-2015