
Función de las células de Leydig en estados de hiper o hipoprolactinemia en hombres sanos

Gladys Marín-López, Jesús Vilchez-Martínez, L. Hernández-Yañez, A. Torres-Morales y Walter Bishop.

Laboratorio de Investigaciones Hormonales, Departamento de Fisiopatología, Facultad de Medicina, Universidad de Los Andes, Mérida, Venezuela.

Palabras claves: esteroidogénesis, células de Leydig, gonadotropina coriónica humana, prolactina.

Resumen. En el presente trabajo se estudió la función de las células de Leydig, mediante la estimulación con 2.000 UI de GCh, en 11 hombres sanos, antes y después de la inducción de hiper o hipoprolactinemia, con sulpiride o bromocriptina respectivamente. La respuesta normal a la estimulación con GCh se caracterizó por un incremento del estradiol sérico a las 24 horas y de la testosterona a las 72 horas, después de la administración de la gonadotropina. Los niveles séricos de FSH disminuyeron durante la prueba. La hipoprolactinemia se acompañó con un aumento de la LH sérica y de un menor incremento del estradiol sérico observado 24 horas después de la administración de la GCh. Por otro lado la hipoprolactinemia disminuyó los niveles séricos basales de testosterona, pero incrementó la respuesta de este esteroide a la GCh. Estos resultados sugieren que la hipoprolactinemia interfiere con la síntesis del estradiol; mientras que la pérdida del efecto trófico de la PRL sobre la esteroidogénesis, en los estados de hipoprolactinemia, disminuye la testosterona sérica basal, pero no altera la respuesta esteroidogénica al estímulo con la GCh. Por ello se concluye que la PRL juega un papel importante en la esteroidogénesis de las células de Leydig en el hombre sano.

Leydig cells function in hyper or hypoprolactinaemic states in healthy men.

Invest Clin 37(2): 153-166, 1996.

Key words: steroidogenesis, Leydig cells, human chorionic gonadotropin, prolactin.

Abstract. In the present investigation the function of the Leydig cells, as the response of gonadal steroids to the injections i.m. of 2000 UI of hCG, was studied in 11 normal men, before and after the induction of hyper or hypoprolactinemia with sulpiride and bromocriptine treatments respectively. The normal response to hCG, showed an increment of serum estradiol concentration 24 h and another of serum testosterone 72 h after the administration of the gonadotropin. The serum FSH concentration decreased during the test. An increase of serum LH levels was observed in the hypoprolactinemic state, but the increment of estradiol was lower after injection of hCG. On the other hand, the hyperprolactinemia induced a low basal level of testosterone with a higher response of this steroid to hCG. The results suggest that hyperprolactinemia interferes the estradiol synthesis by Leydig cells while the loss of the trophic effect of prolactin on gonadal steroidogenesis, as seen in hypoprolactinemia produces a decrease of basal testosterone levels without any alteration of the response of this steroid to hCG. We conclude that prolactin plays an important role in the steroidogenesis of Leydig cells in normal men.

Recibido: 27-11-95. Aceptado: 15-2-96.

INTRODUCCION

La prolactina (PRL) es una hormona que juega un papel importante en los procesos reproductivos de la especie humana. En este sentido, existen evidencias que cambios en las concentraciones plasmáticas de esta hormona pueden ocasionar alteraciones en la fertilidad. Así, la excesiva liberación de PRL se ha asociado a una disminución en el comportamiento sexual (13, 23) y a varios grados de hipogonadismo (11, 27). Así mismo, se han descrito daños en la espermatogénesis (15, 36). Por otro lado, se han reportado efectos adversos sobre la función gonadal en animales con hipoprolactinemia inducida mediante la administración de un suero anti-PRL (9) o en hombres en los cuales se ha inducido hipoprolactinemia por medio

de tratamiento con bromocriptina (29). Sin embargo, también se ha reportado que la hipoprolactinemia no altera los niveles séricos basales de testosterona (T) (33) ni incluso, la respuesta testicular al estímulo con Gonadotropina Coriónica humana (GCh) (22).

En relación al sitio de acción de la PRL, y en consecuencia de sus alteraciones, el problema es controversial. Algunos autores postulan que sus efectos son ejercidos a nivel del eje hipotálamo-hipófisis, como se ha evidenciado en hombres y en otras especies de animales (5, 6, 31), o actuando directamente sobre el testículo (7, 19, 32). Más aún existe contradicción en los resultados reportados sobre el efecto directo de la PRL sobre el testículo. A este respecto, Ambrosi y col (2) encontraron un aumento de la testos-

terona en respuesta a la administración de GCh en hombres con hiperprolactinemia inducida; mientras que otros autores no detectaron ninguna variación de esta respuesta, en las mismas condiciones (4, 24). También existen controversias sobre el efecto de la hipoprolactinemia sobre la función gonadal, ya que mientras Oseko y col (29) reportan una respuesta reducida de la testosterona a la GCh; Lacritz y Bartke (22) no pudieron demostrar ninguna alteración en dicha respuesta en hombres en condiciones de hipoprolactinemia.

Todo lo anteriormente expuesto, señala que aún no está completamente dilucidado si las variaciones en los niveles séricos de PRL podrían alterar directamente la esteroidogénesis testicular, y además dada la frecuencia cada día mayor de asociación entre alteraciones en los niveles de PRL y trastornos de la fertilidad en el hombre, se consideró de interés estudiar globalmente esta problemática, cuantificando los niveles séricos de testosterona y de estradiol (E2) en respuesta a la administración de GCh en individuos sanos normoprolactinémicos así como después de inducirseles hiper o hipoprolactinemia.

MATERIALES Y METODOS

Pacientes

El estudio se realizó en 11 hombres jóvenes y sanos, sin antecedentes de patología gonadal, con edades comprendidas entre 20 y 29 años. Estos sujetos colaboraron es-

pontáneamente, después de conocer en todos sus detalles los procedimientos que se utilizarían en la investigación. Se descartó cualquier alteración orgánica o funcional mediante una historia clínica y un examen físico general.

Procedimiento

En la mañana del primer día del estudio a todos los sujetos se les realizó una prueba de estimulación con una dosis única de 2.000 UI de GCh vía intramuscular (im), a fin de conocer sus respuestas normales; 15 días después fueron distribuidos, completamente al azar, en dos grupos: A, constituido por 6 individuos, quienes recibieron por vía oral y cada 8 horas 100 mg de Sulpiride® (N-etil - 2 - (2 - metoxi - 5 - sulfonamido - metil) - pirrolidina), a fin de inducirles hiperprolactinemia y el grupo B, constituido por los 5 individuos restantes, con hipoprolactinemia inducida mediante la administración por vía oral y cada 8 horas de 1,25 mg de bromocriptina® (mesilato de 2-Br- α -ergocriptina). Ambos tratamientos se administraron durante 8 días y al 5^o día se repitió la prueba de estimulación con GCh, a fin de evaluar el efecto de las variaciones de los niveles séricos de la PRL sobre dicha estimulación.

Prueba de estimulación con GCh

Esta prueba se realizó en la siguiente forma: después de la extracción de una muestra de sangre se administraron 2.000 UI de GCh, por vía im, y posteriormente se tomaron muestras a las 24 y 72 horas de in-

yectada la gonadotropina. Las muestras de sangre se extrajeron entre las 9 y 11 de la mañana, tomando en cuenta las variaciones circadianas que caracterizan a la secreción de testosterona y de PRL (8, 35). Los sueros obtenidos fueron fraccionados y mantenidos a -20°C . hasta el momento de las determinaciones hormonales.

Determinaciones hormonales

Se determinaron las concentraciones séricas de las siguientes hormonas: Luteinizante (LH), Foliculo Estimulante (FHS), PRL, Testosterona y Estradiol por métodos de radioinmunoanálisis (RIA), usando material comercial. Todas las muestras se procesaron por duplicado en un mismo RIA para reducir al mínimo las variaciones inter-ensayo.

Análisis estadístico

El análisis de los resultados, expresados como promedios \pm ES de las concentraciones séricas de las hormonas o de los porcentajes de respuesta de la T y de E2, se realizó mediante la prueba del "t de Student" para datos apareados o comparación de medias de diferentes n.

RESULTADOS

Los valores séricos basales de las hormonas hipofisarias y de los esteroides gonadales de los 11 individuos estudiados antes de inducir variaciones en los niveles de PRL, se muestran en la Tabla I, y estuvieron dentro de los límites considerados como normales según la metodología usada para la cuantificación de los mismos.

TABLA I
NIVELES SERICOS BASALES DE LH, FSH, TESTOSTERONA Y ESTRADIOL ANTES Y DESPUES DE LA INDUCCION DE HIPER O HIPOPROLACTINEMIA, EN HOMBRES SANOS

Grupo (Nº de individuos)	PRL ng/mL	LH mUI/mL	FSH mUI/mL	Testosterona ng/mL	Estradiol pg/mL
Control (11)	$8,5 \pm 0,9$	$18,8 \pm 2,8$	$6,5 \pm 0,6$	$9,2 \pm 0,4$	$45,5 \pm 4,4$
Hiperprolactinemia (6)	$35,6 \pm 3,5^{***}$	$35,6 \pm 9,0^*$	$5,0 \pm 0,8$	$9,3 \pm 1,6$	$45,2 \pm 4,4$
Hipoprolactinemia (5)	$2,1 \pm 0,2^{***}$	$19,6 \pm 6,7$	$6,0 \pm 0,9$	$7,2 \pm 0,4^{**}$	$49,3 \pm 6,5$

Los resultados se expresan en promedio \pm ES.

* Significativamente mayor del valor control ($p < 0,01$).

** Significativamente menor del valor control ($p < 0,005$).

*** Significativamente diferente del valor control ($p < 0,0001$).

En la Fig. 1 se muestra el efecto de la administración de 2.000 UI de GCh sobre los niveles basales de testosterona y estradiol en los 11 individuos, antes de recibir algún tratamiento. Los niveles séricos de testosterona fueron significativamente más elevados a las 24 h después de administrada la gonadotropina ($p < 0,0025$), sin embargo, la máxima elevación se detectó a las 72 h post-estimulación ($p < 0,0001$).

En cuanto a los niveles séricos de E2 también se incrementaron con la administración de la GCh, pero la máxima elevación se observó a las 24 h, manteniéndose aún elevados significativamente a las 72 h

($p < 0,0001$), en relación con los niveles basales.

En la Fig. 2 se muestran las variaciones ocurridas en los niveles séricos de las hormonas hipofisarias durante la prueba de estimulación con GCh (control). Como puede observarse, la LH sérica presentó valores altos a las 24 h ($p < 0,0001$), disminuyendo después a las 72 h, aún cuando todavía fueron significativamente mayores ($p < 0,01$) que los obtenidos en las condiciones basales. La FSH sérica descendió después de la administración de la GCh, siendo a las 72 h significativamente menor ($p < 0,0001$) en relación con el valor basal. Por último,

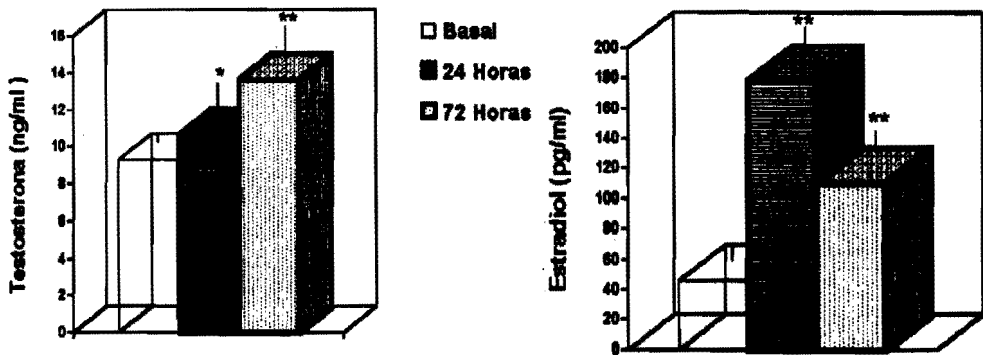


Fig. 1. Efecto de la administración de la GCh sobre los niveles séricos de los esteroides gonadales en hombres sanos. Los resultados se expresan en promedios \pm ES. Significativamente mayor que el nivel basal: * $p < 0,0025$; ** $p < 0,0001$.

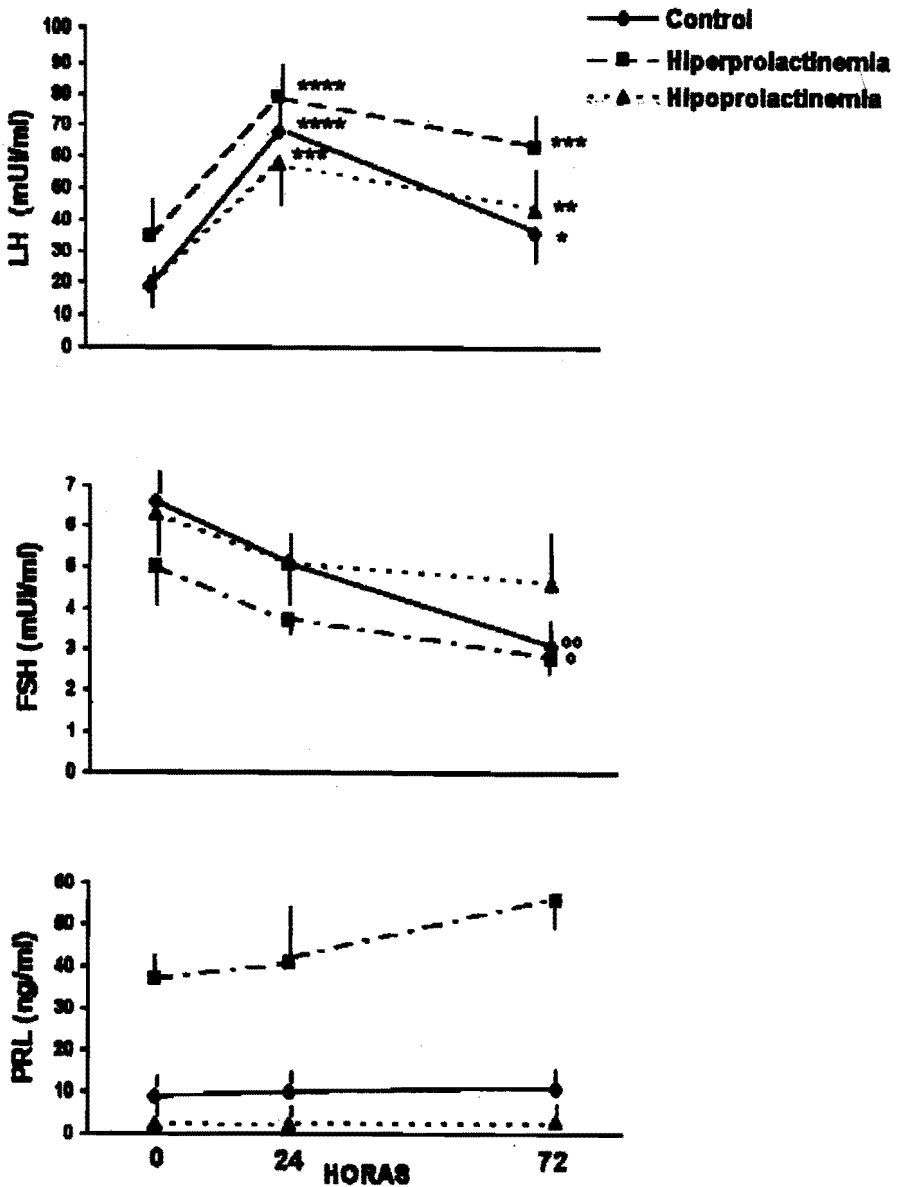


Fig. 2. Variaciones de los niveles séricos de hormonas hipofisiarias durante la prueba de estimulación con GCh en hombres sanos, antes (control) y después de la hiper o hipoprolactinemia inducida. Los resultados se presentan en promedios \pm ES. Significativamente mayor a tiempo 0: * $p < 0,01$; ** $p < 0,005$; *** $p < 0,0025$; **** $p < 0,0001$. Significativamente menor que a tiempo 0: ° $p < 0,025$; °° $p < 0,0001$.

la PRL sérica no experimentó variaciones significativas durante la prueba de estimulación con GCh.

Los valores de PRL sérica se modificaron con los tratamientos de sulpiride y bromocriptina. En los 6 individuos tratados con la primera droga mencionada el promedio de la PRL sérica fue de $35,6 \pm 3,5$ ng/mL, valor significativamente mas elevado que el promedio basal de $8,5 \pm 0,9$

ng/mL ($p < 0,0001$). Por el contrario, la administración de 1,25 mg de bromocriptina cada 8 h, a los 5 individuos restantes les indujo una reducción significativa de la PRL sérica al 5° día de estar recibiendo la droga ($p < 0,0001$) (Tabla I).

En los individuos con hiperprolactinemia inducida, se observó un aumento significativo de la LH sérica ($p < 0,01$), mientras que en el gru-

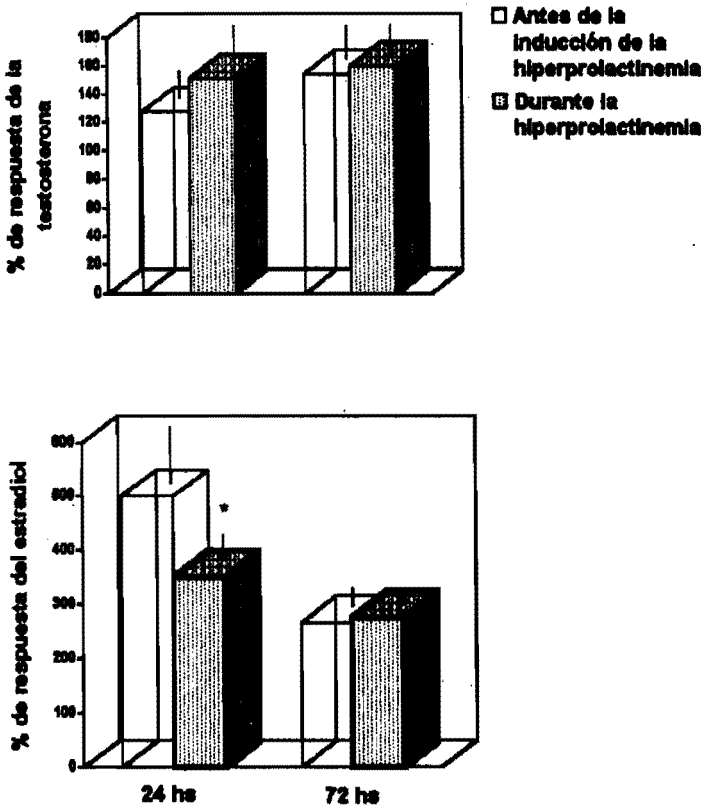


Fig. 3. Efecto de la hiperprolactinemia inducida sobre la respuesta de los esteroides sexuales a la estimulación con GCh.

Los niveles basales, antes de la administración de la GCh, fueron considerados como el 100%. Los resultados se expresan como promedios \pm ES.

* Significativamente mayor que el valor control ($p < 0,01$).

po con hipoprolactinemia, se observó una disminución significativa de la testosterona ($p < 0,005$). Por otro lado la FHS y el estradiol no se modificaron con las variaciones de la PRL sérica.

En la Fig. 3 se puede observar que la hiperprolactinemia inducida

con sulpiride, no modificó la respuesta de la testosterona a la GCh, sin embargo, en este grupo de sujetos se produjo una disminución significativa del estradiol a las 24 horas post-inyección de la gonadotropina ($p < 0,01$).

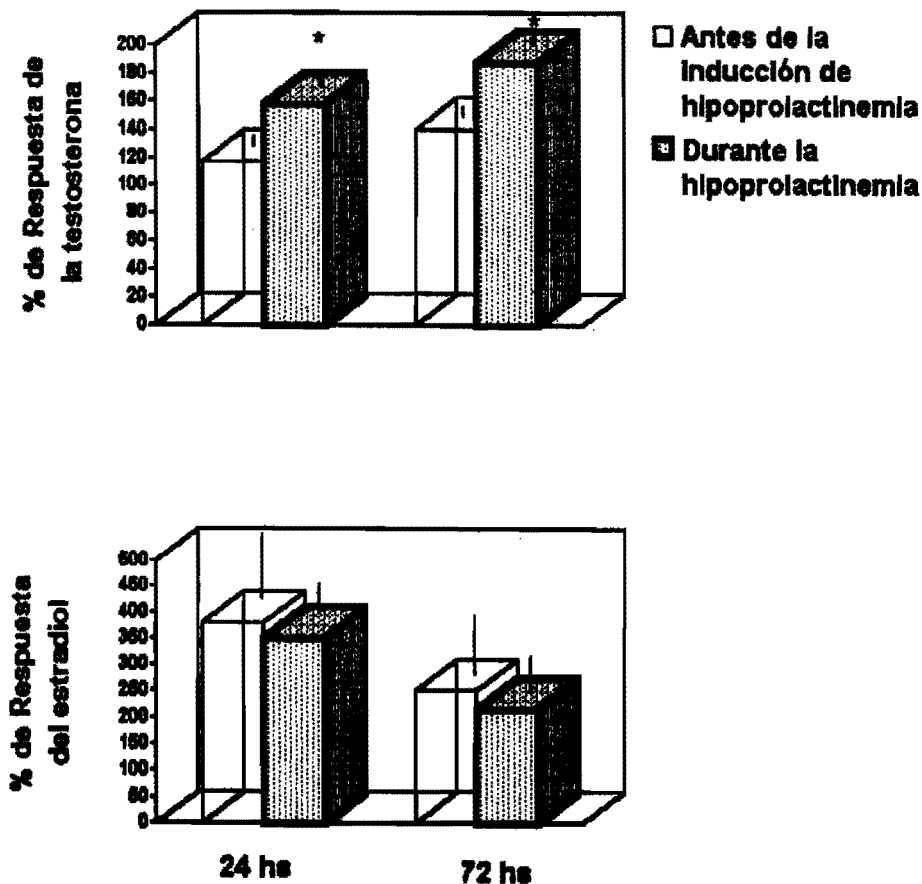


Fig. 4. Efecto de la hipoprolactinemia inducida sobre la respuesta de los esteroides sexuales a la estimulación con GCh.

Los niveles basales, antes de la administración de la GCh, fueron considerados como el 100%. Los resultados se expresan como promedios \pm ES.

* Significativamente mayor que el valor control ($p < 0,01$).

La disminución de la PRL sérica inducida por la bromocriptina en hombres sanos, produjo una respuesta mayor de la testosterona sérica a la GCh, tanto a las 24 como a las 72 h después de su administración ($p < 0,01$) sin modificar la respuesta del estradiol sérico (Fig. 4).

Los niveles séricos de la LH y de la FSH, en los individuos con hiper o hipoprolactinemia inducida, mostraron un patrón similar al obtenido durante el período control de la prueba de estimulación con GCh antes del tratamiento con sulpiride o bromocriptina (Fig. 2).

DISCUSION

Los niveles séricos basales de las diferentes hormonas cuantificadas en todos los individuos antes de inducirseles la hiper o hipoprolactinemia, se encontraron dentro de los límites considerados como normales de acuerdo a la metodología utilizada para las cuantificaciones hormonales correspondientes.

En relación con la respuesta de las células de Leydig a la GCh, se observó diferencia en cuanto a la respuesta de la testosterona y del E2. Es de notar que la testosterona alcanzó su nivel máximo a las 72 h, mientras que el E2 lo hizo a las 24 h, disminuyendo a las 72 h, aún cuando sus niveles séricos a este tiempo eran todavía significativamente mayor que los basales (Fig. 1). Estos resultados son similares a los obtenidos por otros investigadores, quienes han reportado, aún

usando otras dosis de GCh, una elevación máxima de la testosterona sérica entre las 72 y 96 h después de la administración de la gonadotropina (2, 14, 22, 24, 25) con un aumento precoz en el E2, el cual se presenta generalmente a las 24 h (12, 25). A pesar de que se han utilizado diversos esquemas de administración de la GCh por distintas vías, cuantificando distintos esteroides y utilizando diversas dosis de la hormona (3, 14, 21, 25, 29), el protocolo utilizado en la presente investigación parece ser suficientemente eficaz para valorar el estado funcional de las células de Leydig en el hombre.

En relación con las gonadotropinas hipofisarias durante la prueba con GCh, el incremento en las concentraciones de LH observado tanto a las 24 como a las 72 h post-estimulación con la GCh, quizás es debido a la persistencia de concentraciones séricas de ésta última hormona, puesto que el antisuero utilizado para la determinación de la LH presenta una reacción cruzada del 100% con la GCh. Para dilucidar este punto, es necesario utilizar en el futuro un anticuerpo específico contra la subunidad β de la GCh.

Un hecho interesante fue la marcada disminución de la FSH sérica observada a las 72 h después de la administración de la GCh, lo cual también ha sido reportado por Martikainen (26) y Reiter y col (34). Este hallazgo podría deberse a varias razones: en primer lugar a la existencia de mecanismos diferentes

en la secreción de FSH y LH, tal como ha sido sugerido por Vilchez-Martínez y col (38); a una inhibición diferencial por parte de los estrógenos sobre las gonadotropinas, siendo más sensible a la FSH (20, 26), o finalmente a que la regulación de la LH y FSH tiene un control diferente en el macho, donde la testosterona es capaz de inhibir ambas gonadotropinas (37).

A pesar de que en esta investigación no se evidenciaron alteraciones de la PRL sérica durante la prueba de la GCh, se ha reportado un cierto incremento de esta hormona durante ella (26). Posiblemente la dosis baja de gonadotropina utilizada no alteró los niveles séricos de PRL.

Como era de esperarse, la administración de sulpiride y de bromocriptina incrementó y disminuyó los niveles séricos de PRL respectivamente al 5^o día de tratamiento.

La elevación significativa de la LH sérica en los individuos con hiperprolactinemia inducida, aún cuando está de acuerdo con lo reportado por Dunkel y Huhtaniemi (11) en pacientes hipogonadales hipogonadotrópicos, difiere de los hallazgos obtenidos por otros investigadores, los cuales han encontrado una LH normal en conejos (32) o una disminución de esta gonadotropina en otras especies estudiadas (10, 18). Una explicación probable de este hecho es la dosis y la duración del tratamiento agudo con sulpiride; es decir, en estados de hiperprolactinemia puede existir, en un primer momento, un aumento de la

LH el cual se normalizaría y aún disminuiría en el transcurso del tiempo al prolongarse el tratamiento hiperprolactinémico.

La administración de bromocriptina no sólo disminuyó los niveles séricos basales de PRL, sino también los de testosterona. Ello indica que el testículo, ante una PRL baja, responde con una menor producción de testosterona frente a niveles normales de LH; esto confirma el postulado que la prolactina es sinérgica con la LH en la estimulación normal de la esteroidogénesis testicular (17).

Los resultados obtenidos en esta investigación también indican que el aumento sérico de la PRL inducido por el tratamiento con sulpiride, no modifica la respuesta de la testosterona a una dosis única de GCh pero sí disminuye la del estradiol. Esto confirma *in vivo* en el humano, que la hiperprolactinemia interfiere con la esteroidogénesis testicular inhibiendo la actividad de la aromatasas en las células de Leydig, lo cual ha sido demostrado *in vivo* por otros autores (28, 30).

Por otro lado, la hiperprolactinemia inducida por bromocriptina, incrementó la respuesta de la testosterona a la GCh, no modificando la del estradiol. Aún cuando el tratamiento con la bromocriptina disminuyó los valores basales de testosterona, indicando la pérdida del efecto trófico de la PRL sobre la esteroidogénesis testicular, este efecto fue revertido por la GCh. Este resultado, contrasta con lo reportado por otros autores tales como Grizard y col

(16), quienes no encontraron ninguna disminución de la respuesta de la testosterona a la GCh, e incluso con los resultados de Oseko y col (29), quienes reportan una disminución de dicha respuesta. Las discrepancias con esta investigación tal vez obedezcan al esquema del tratamiento y de la dosis de GCh utilizada. No hay que olvidar un posible efecto directo de la bromocriptina sobre las células de Leydig (1, 16).

Durante la estimulación con GCh, los valores séricos de las gonadotropinas tanto en los individuos con hiper o hipoprolactinemia se comportaron de una manera similar a la observada durante el período control. Sólo los valores séricos de los sujetos tratados con sulpiride, que estaban elevados antes de la prueba, aumentaron un poco, aunque no en forma significativa a las 24 y 72 h después de la administración de GCh. Esto podría explicarse por el efecto del mismo sulpiride administrado durante los días de la prueba con GCh.

En conclusión, una dosis única de 2.000 UI de GCh administrada por vía im es suficiente y efectiva para valorar la función de las células de Leydig, la cual se expresa con un incremento máximo del estradiol sérico a las 24 h y de la testosterona a la 72 h después de su administración; la inducción de hiperprolactinemia aumenta la LH basal y disminuye el aumento del estradiol en respuesta a la estimulación con GCh, mientras que la hipoprolactinemia inducida disminuye los nive-

les basales de testosterona, pero aumenta su respuesta a la GCh.

AGRADECIMIENTO

Los autores agradecen la ayuda técnica prestada por los señores Rolando Lupi y Mauricio Pirela.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1- AMADOR A.G., BARTKE A.: Effects of *in vivo* and *in vitro* exposure to bromocriptine on testicular LH receptors and *in vitro* testosterone production in Syrian hamsters. Rev Esp Fisiol 47:121-127, 1991.
- 2- AMBROSI B., TRAVAGLINI P., BEKC-PECCOZ P., BARA R., ELLI R., PARACHI A., FAGLIA G.: Effect of Sulpiride-induced hyperprolactinemia on serum testosterone response to hCG in normal men. J Clin Endocr Metab 43:700-703, 1976.
- 3- ANDERSON D., MARSHALL J., YOUNG J., FRASER T.: Stimulation test of pituitary-Leydig cell function in normal male subjects and hypogonadal men. Clin Endocr 1:127-140, 1972.
- 4- ARAFAH B., MANNI A., BRODKEY J., KAUFMAN B., VELASCO M., PEARSON O.: Cure of hypogonadism after removal of prolactin-secreting adenomas in men. J Clin Endocr Metab 52:91-94, 1981.
- 5- BARTKE A., KLEMCKE H., MATT K.: Effects of physiological and abnormally elevated

- prolactin levels on pituitary-testicular axis. *Med Biol* 63:264-272, 1986.
- 6- BOUCHARD P., LAGOGUEY M., BRAILLY S., SHAISM G.: Gonadotropin-releasing hormone pulsatile administration restores luteinizing hormone pulsatility and normal levels in males with hyperprolactinemia. *J Clin Endocr Metab* 60:258-262, 1985.
 - 7- BOUHDIBA M., LEROY-MARTIN B., PEYRAT J., SAINT-POL P., DJIANE J., LEONARDELLI J.: Immunohistochemical detection of prolactin and its receptor in human testis. *Andrologia* 21:223-228, 1989.
 - 8- BREMNE W., VITIELLO M., PRINTZ.: Loss of circadian rhythmicity in blood testosterone levels with aging in normal men. *J Clin Endocr Metab* 56:1278-1281, 1983.
 - 9- CHANDRASKEKAR V., BARTKE A.: Influence of endogenous prolactin on the luteinizing hormone stimulation of testicular steroidogenesis and the role of prolactin in adult male rats. *Steroids* 51:559-576, 1988.
 - 10- De GREEF W., OOMS M., VREEBURG J., WEBER R.: Plasma levels of luteinizing hormone during hyperprolactinemia: response to central administration of corticotropin-releasing factor. *Neuroendocrinology* 61:19-26, 1995.
 - 11- DUNKEL L., HUHTANIEMI J.: Abnormal prolactin secretion in prepuberal boys with hypogonadotrophic hypogonadism. Possible involvement in regulation of testicular steroidogenesis. *Int J Androl* 8:383-392, 1985.
 - 12- FOREST M., LECO A., SAEZ J.: Kinetics of human chorionic gonadotropin-induced steroidogenic response to the human testis. II. Plasma 17-hydroxyprogesterone, Δ^4 androstenedione, estrone and 17 β -estradiol: evidence for the action of human chorionic gonadotropin on intermediate enzymes implicated in steroid biosynthesis. *J Clin Endocr Metab* 49:284-291, 1979.
 - 13- FRANK S.: Hyperprolactinemia and male reproductive function. En *Prolactin and Prolactinomas*. pp. 163-170. Raven Press, New York. 1980.
 - 14- GLASS A., VIGERSKY R.: Correlation of acute and chronic increases in serum gonadal steroid levels after administration of human chorionic gonadotropin. *Fertil Steril* 34:41-45, 1980.
 - 15- GONZALEZ G., GARCIA-HJARES M., VELASQUEZ G.: Hyperprolactinemia and hyperserotoninaemia: their relationship to seminal quality. *Andrologia* 24:95-100, 1992.
 - 16- GRIZAR G., ANDRE M., JARRIGE J., CHAMBON M., BOUCHOR D.: Effects of Bromocriptine on pituitary-testicular function in the rat: possible in-

- hibition of in vitro production of androgen by Leydig cells. *Int J Androl* 6:563-574, 1983.
- 17- HAFIEZ A., LLOYD C., BARTKE A.: The role of prolactin in the regulation of testis function: The effect of prolactin a luteinizing hormone on the plasma levels of testosterone and androstenedione in hypophysectomized rats. *J Endocr* 52:327-332, 1972.
- 18- JEDLINSKA M., ROZEWIECKA L., ZIECIK A.: Effect of hypoprolactinaemia and hyperprolactinaemia on LH secretion, endocrine function of testes and structure of seminiferous tubules in boards. *J Reprod Fertl* 103:265-272, 1995.
- 19- JEQUIER A., CRICH J., ANSELL J.: Clinical findings and testicular histology in three hyperprolactinemic infertile men. *Fertil Steril* 31:525-530, 1979.
- 20- KULIN H., REITER E.: Gonadotropin suppression by low dose estrogen in men: evidence for differential effects upon FSH and LH. *J Clin Endocr Metab* 35:836-839, 1972.
- 21- LAATIKAINEN T., LAITINEN E., VIHKO R.: Secretion of free and sulfate-conjugated neutral steroids by the human testis - Effects of administration of human chorionic gonadotropin. *J Clin Endocr* 32:59-64, 1971.
- 22- LACKRITZ R., BARTKE A.: The effect of prolactin on androgen response to human chorionic gonadotropin in normal men. *Fertil Steril* 34:140-143, 1980.
- 23- LEONARD M., NICKEL C., MORALES A.: Hyperprolactinemia and impotence: why, when and how to investigate. *J Urol* 142:992-994, 1989.
- 24- MAGRINI G., EBINER J., BURCKHARDT P., FELBER J.: Study on the relationship between plasma prolactin levels and androgen metabolism in men. *J Clin Endocr Metab* 43:944-947, 1976.
- 25- MAHOUDEAU J., VALCKE J., BRICAIRE A.: Dissociated responses of plasma testosterone and estradiol to human chorionic gonadotropin in adult men. *J Clin Endocr Metab* 41:13-20, 1975.
- 26- MARTIKAINEN H.: Relation of hCG-stimulated steroidogenesis to serum FSH, LH and prolactin in men. *Clin Endocr* 15:283-289, 1981.
- 27- MICIC S., DOTLIC R., ILIC V., GENBACEV O.: Hormone profile in hyperprolactinemic infertile men. *Arch Androl* 15:123-128, 1985.
- 28- MUNABI A., MERICQ V., GELATO M., KOPPELMAN M., ALBERTSON B., LORIAUX D., CASSORIA F.: The effect of prolactin on rat testicular steroidogenesis enzyme activities. *Horm Metab Res* 17:47-48, 1985.
- 29- OSEKO F., NAKANO A., MORIKAWA K., ENDO J., TANIGUCHI S., USUI T.: Effects of

- chronic bromocriptine-induced hypoprolactinemia on plasma testosterone responses to human chorionic gonadotropin stimulation in normal men. *Fertil Steril* 55:355-362, 1991.
- 30- PAPAPOULOS V., DROSDOWSKY M., CARREAU S.: In vivo effects of prolactin and dexamethasone on rats Leydig cell aromatase activity. *Andrologia* 18:79-83, 1986.
- 31- PARK S., SELMANOFF M.: Dose-dependent suppression of post-castration luteinizing hormone secretion exerted by exogenous prolactin administration in male rats: a model for studying hyperprolactinemic hypogonadism. *Neuroendocrinology* 53:404-410, 1991.
- 32- PATRITTI-LABORDE N., ODELL W.: Effects on short-term hyperprolactinemia on the endocrine reproductive system in male rabbits. *Fertil Steril* 42:459-465, 1984.
- 33- RAVAUULT J., COUROT M., GARNIER D., PELLETIER J., TERQUI M.: Effect of 2-bromo- α -ergocryptine(CB 154) on plasma prolactin, LH and testosterone levels, accessory reproductive glands and spermatogenesis in lambs during puberty. *Biol Reprod* 17:192-197, 1977.
- 34- REITER E., KULIN H., LORIAUX D.: FSH suppression during short term hCG administration: a gonadally mediated process. *J Clin Endocr Metab* 34:1080-1084, 1972.
- 35- SASSIN J., FRANTZ A., WEITZMAN E., KAPEN S.: Human prolactin: 24-hours pattern with increased released during sleep. *Science* 177:1205-1207, 1972.
- 36- SEGALS S., YAFFE H., LAUFER N.: Male Hyperprolactinemia: effects on fertility. *Fertil Steril* 32:556-561, 1979.
- 37- SUMMERVILLE J., SCHWARTZ N.: Suppression of serum gonadotropin levels by testosterone and porcine follicular fluid in castrate male rats. *Endocrinology* 109:1442-1447, 1981.
- 38- VILCHEZ-MARTINEZ J., ARIMURA A., SCHALLY A.: Effect of actinomycin D on the pituitary response to LH-RH. *Acta Endocr* 81:73-81, 1976.