Actas Urológicas Españolas

www.elsevier.es/actasuro

Original-Andrología-Infertilidad

Utilidad de la inhibina B en el manejo del varón infértil

X. Ruiz Plazas*, J.P. Burgués Gasi6n, M. Ozonas Moragues y P. Piz6 Reus

Servicio de Urología, Hospital Universitario Son Dureta, Palma de Mallorca, España

INFORMACI3N DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 28 de febrero de 2010

Aceptado el 13 de mayo de 2010

On-line el 30 de junio de 2010

Palabras clave:

Inhibina B

FSH

Infertilidad

Azoospermia

R E S U M E N

Introducción: La inhibina B (INHB) es una hormona producida por las células de Sertoli que ejerce un *feedback* negativo sobre la secreci3n de la FSH. En este estudio analizamos su valor diagnóstico como marcador de la espermatogénesis y su valor pronóstico para la recuperaci3n espermática en las azoospermias.

Material y métodos: Entre junio de 2003 y abril de 2007 atendimos 504 varones infértiles en nuestro Gabinete de Fertilidad. Hasta mayo de 2006 determinamos la INHB solo a los pacientes con un recuento espermático <10 M/ml, a partir de esa fecha a todos por motivo de estudio. En total realizamos 158 determinaciones mediante enzimoimmunoanálisis, considerando cifras normales entre 80–300 pg/ml. Correlacionamos los valores obtenidos con los de otras hormonas, con el recuento espermático y, en el caso de las azoospermias (24 pacientes) con el éxito o no de la recuperaci3n espermática de los testículos para la inyecci3n intracitoplasmática de espermatozoides.

Resultados: Se observó una correlaci3n significativa de la INHB con la FSH ($r = -0,469$; $p < 0,001$) y con la LH ($r = -0,399$; $p < 0,001$), pero no con la testosterona, la prolactina, el estradiol y la SHBG. La concentraci3n espermática se correlacionó mejor con la INHB ($r = 0,247$; $p < 0,003$) que con la FSH ($r = -0,157$; $p < 0,052$). La INHB y la FSH estuvieron alteradas en el 57,6 y en el 42,1% de las azoospermias, respectivamente, en el 42,1 y en el 11,1% de las oligospermias severas (0–2 M/ml) y en el 5 y en el 3,3% de las oligospermias (>2 M/ml) y normozoospermias. En las azoospermias el valor predictivo positivo para la recuperaci3n espermática fue de un 81,8% para una INHB normal y de un 76,6% para una FSH normal. El valor predictivo negativo para la ausencia de recuperaci3n fue de un 61,6% para una INHB baja y de un 63,6% para una FSH alta.

Conclusiones: Existe una correlaci3n inversa entre los niveles de la INHB y los de la FSH y la LH. La INHB se correlaciona mejor que la FSH con la concentraci3n espermática. En las azoospermias y las oligospermias (<2 M/ml) un descenso de la INHB es más sensible para detectar el daño testicular que un aumento de la FSH. La INHB predice mejor que la FSH la recuperaci3n espermática para la inyecci3n intracitoplasmática de espermatozoides, aunque el éxito nunca puede asegurarse.

© 2010 AEU. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: xarupl@gmail.com (X. Ruiz Plazas).

Utility of inhibin B in the management of male infertility

A B S T R A C T

Keywords:

Inhibin B

FSH

Infertility

Azoospermia

Introduction: Inhibin B (INHB) is an hormone produced by Sertoli's cells that exercises a negative feedback on FSH secretion. In this study we analyze its diagnostic value as a marker of spermatogenesis and its prognostic value for testicular sperm extraction in azoospermic patients.

Material and methods: Between June 2003 and April 2007 we studied 504 infertile males in our Fertility Department. Until May 2006 we determined INHB only in patients with a sperm count $<10\text{M/ml}$. Since then INHB was determined in every patient due to the present study. 158 determinations were finally performed using enzymeimmunoassay considering normal values between 80 and 300 pg/ml. We correlated INHB values with other hormones, spermatid count and, in case of azoospermia (24 patients), with success/failure of surgical sperm retrieval from testes (TESE) to use for intracytoplasmic sperm injection (ICSI).

Results: A significant correlation was observed between INHB and FSH ($r = -0.469$, $p < 0.001$) and LH ($r = -0.399$, $p < 0.001$) but not with testosterone, prolactin, estradiol and SHBG. Sperm count was better correlated with INHB ($r = 0.247$; $p < 0.003$) than with FSH ($r = -0.157$; $p < 0.052$). INHB and FSH were altered in 57.6% and 42.1% of azoospermia respectively, 42.1% and 11.1% in severe oligospermia ($0-2\text{M/ml}$) and 5% and 3.3% in oligospermia ($>2\text{M/ml}$) and normozoospermia. In azoospermic patients PPV for success in testicular sperm extraction was 81.8 % for normal INHB and 76.6% for normal FSH. NPV for failure of sperm retrieval was 61.6% for low INHB and 63.6% for high FSH.

Conclusions: An inverse correlation exists between INHB and FSH and LH levels. INHB correlates better than FSH with sperm count. In azoospermia and oligospermia ($<2\text{M/ml}$), low INHB is more sensitive to detect testicular damage than high FSH. Normal INHB level predicts better than FSH the success of testicular sperm extraction for ICSI, although the favourable outcome can never be assured.

© 2010 AEU. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La Organización Mundial de la Salud define infertilidad como la incapacidad de una pareja sexualmente activa que no utiliza métodos anticonceptivos para conseguir un embarazo en el plazo de un año. Esta condición afecta a un 15% de las parejas y en un 50% de las ocasiones es el varón el responsable¹. Para su estudio, las pruebas realizadas de rutina son el seminograma y el perfil hormonal².

La FSH ha sido durante años la hormona más utilizada en la evaluación del varón infértil. Secretada por la hipófisis, está relacionada, aunque indirectamente, con el buen funcionamiento de las células de Sertoli. Se correlaciona negativamente con las alteraciones severas en el compartimento germinal testicular como el síndrome de solo Sertoli (SCO)³. Es, por lo tanto, de mucha utilidad para diferenciar a pacientes con azoospermia de causa obstructiva o de causa secretora. Sin embargo, en los pacientes con azoospermias secretoras secundarias a un bloqueo completo de la maduración es posible encontrar valores normales de la FSH. También en los pacientes con una alteración leve o moderada de la espermatogénesis encontraremos una FSH normal en un gran número de casos. Por otro lado, ocasionalmente puede hallarse una FSH alterada con un seminograma normal⁴.

En los últimos años y con la pretensión de buscar un marcador más específico de la espermatogénesis surge la inhibina B (INHB), un producto directo de las células de Sertoli.

La inhibina es una hormona glucoproteica dimérica de origen exclusivamente gonadal, secretada en respuesta a la FSH y que a su vez, a través de un *feedback* negativo, suprime la secreción hipofisaria de la FSH. Está formada por dos subunidades unidas covalentemente: una subunidad α y una subunidad β de la que existen 2 isoformas, la A y la B (βA y βB). Dependiendo del tipo de subunidad β , estaremos ante una inhibina A o B.

Se conoce de la existencia de la INHB desde hace décadas, pero no ha sido hasta hace pocos años cuando se ha podido demostrar su verdadero papel y su asociación con la espermatogénesis, gracias al desarrollo a mediados de la década de 1990 de inmunoensayos específicos para sus diferentes formas bioactivas, permitiendo distinguirlas de las otras isoformas sin poder biológico. A partir de estas pruebas se ha podido observar cómo en el hombre la forma relevante es la INHB, siendo la inhibina A indetectable^{5,6}.

La correlación entre la INHB y la espermatogénesis ha sido demostrada por muchos estudios^{3,5-12}. Para algunos autores la INHB es el mejor marcador de la espermatogénesis¹³, mientras que para otros la INHB y la FSH juntas son

marcadores de la espermatogénesis más sensibles y específicos que cualquiera de los dos por separado^{7,8,14,15}.

Con la aparición hace unos años de la inyección intracitoplásmica de espermatozoides (ICSI) se han conseguido embarazos a partir de espermatozoides obtenidos en los pacientes con alteraciones severas de la espermatogénesis y con niveles de la FSH por encima de los normales¹⁶. En vista de estos resultados debería ofrecerse la recuperación espermática del testículo a todos los pacientes con azoospermia independientemente de los niveles de la FSH. Parece entonces necesaria una técnica diagnóstica no invasiva para predecir mejor la presencia/ausencia de espermatozoides en los testículos de los pacientes con azoospermia y poder así evitar maniobras invasivas innecesarias y sus posibles complicaciones.

Los objetivos de este estudio son correlacionar la INHB con otras hormonas del eje hipotálamo-hipofisario y con el recuento espermático, valorar su capacidad para discriminar el daño gonadal según el grado de alteración en la espermatogénesis y, en el caso de las azoospermias, analizar su capacidad para predecir el éxito/fracaso de la recuperación espermática del testículo para la ICSI.

Material y métodos

Pacientes

Entre junio de 2003 y abril de 2007 en el Gabinete de Fertilidad del Hospital Son Dureta de Palma de Mallorca atendimos 504 varones infértiles. El estudio básico en estos pacientes consistió en una anamnesis y una exploración física, un hemograma y una bioquímica sanguínea, una analítica básica de orina y una determinación de la LH (mUI/ml), la FSH (mUI/ml), el estradiol (pg/ml), la testosterona (nmol/l), la prolactina (μUI/ml), la SHBG (nmol/l) y la INHB (pg/ml), además de la realización de dos seminogramas. Hasta mayo de 2006 se solicitó la INHB solo a los pacientes con concentraciones espermáticas <10 M/ml, a partir de esa fecha se solicitó a todos los pacientes por motivo de este estudio. Se realizaron un total de 158 determinaciones. Se consideraron normales los valores de INHB comprendidos en el rango 80-300 pg/ml. Para la FSH los valores considerados normales fueron los situados entre 3-17 mUI/ml.

Análisis hormonal

Las muestras sanguíneas fueron extraídas por la mañana, de 8-10 h. La INHB se midió utilizando el kit ELISA comercializado DSL-10-84100 ACTIVE[®] (Diagnostic Systems Laboratories, Inc.). Los niveles séricos de la FSH, la LH, la testosterona, la prolactina y el estradiol fueron determinados mediante el ensayo de quimioluminiscencia directa (Advia Centauro[®], Bayer). Para la determinación de la SHBG se realizó una quimioluminiscencia indirecta (Immulite 2000[®], Diagnostic Products Corp.).

Análisis del semen

Las muestras de semen se obtuvieron por masturbación tras 3-4 días de abstinencia en recipientes estériles. Las

azoospermias fueron confirmadas en al menos 2 espermio-gramas, realizándose en todos los casos un análisis poscentrifugación. Se evaluó la concentración, la motilidad y la morfología espermática de acuerdo con los criterios de la Organización Mundial de la Salud de 1999¹.

Recuperación espermática del testículo

Hemos realizado una extracción de los espermatozoides del testículo (TESE) a todos aquellos pacientes azoospermicos. Bajo anestesia local del cordón espermático y la piel escrotal se realizó una incisión cutánea y se obtuvieron a cielo abierto 5 fragmentos para la recuperación espermática y 1 fragmento para el estudio histológico en líquido de Bouin. En caso de no obtenerse espermatozoides se repitió el procedimiento en el testículo contralateral en el mismo acto quirúrgico. En total se realizó TESE a 24 pacientes.

Análisis estadístico

El conjunto de los datos se analizó mediante el programa estadístico SPSS para Windows (versión 11.5 Inc., Evanston, Illinois). La INHB se correlacionó con la FSH, la LH, la testosterona, la prolactina, el estradiol y la SHBG mediante el test de correlación de Pearson. La INHB y la FSH se correlacionaron también con el recuento espermático utilizando el mismo test. Los resultados de la correlación fueron evaluados con un intervalo de confianza (IC) del 95% y una $p < 0,05$. Se realizaron las tablas de contingencia para la alteración o no de la INHB o de la FSH respecto al éxito/fracaso de la TESE, calculándose la *odds ratio* en ambos casos con un IC del 95%. A partir de estas tablas también se calculó el valor predictivo positivo (VPP) para el éxito en la recuperación espermática en pacientes con INHB y FSH normales, así como el valor predictivo negativo (VPN) para el fracaso en la recuperación espermática en los pacientes con INHB y con FSH alteradas. Por otro lado, en los pacientes con histología disponible también se calculó el VPP de la presencia de las células germinales (bloqueo madurativo y SCO con algún foco de espermatogénesis) y el VPN de la ausencia de células germinales (fibrosis/hialinosis y SCO puro) para la recuperación espermática. Para estudiar el valor pronóstico de la INHB y de la FSH para predecir el éxito/fracaso de la recuperación espermática testicular se obtuvieron curvas ROC junto con el área bajo la curva (ABC) y el punto de corte óptimo.

Resultados

Al agrupar a los 158 pacientes infértiles según la concentración espermática, encontramos que 33 pacientes (21,3%) presentaban azoospermia (edad media: 33,3 años [25-51]); 39 pacientes (25,2%) presentaban oligozoospermia severa, definida como concentraciones espermáticas menores de 0-2 M/ml (edad media: 33,7 años [26-45]); 39 pacientes presentaban oligozoospermias moderadas con 2-10 M/ml (edad media: 33,7 años [24-44]); 19 pacientes presentaban (12,3%) oligozoospermias leves con 10-20 M/ml (edad media: 34,6 años [27-44]), y, finalmente, 25 pacientes (16,1%) presentaban normozoospermias con

concentraciones espermáticas $>20\text{M/ml}$ (edad media: 34,4 años [25-47]).

Cuando se correlacionó la INHB con las otras hormonas determinadas se apreció una correlación estadísticamente significativa de signo negativo con la FSH ($r=-0,469$; $p<0,001$) y con la LH ($r=-0,399$; $p<0,001$), pero no con la testosterona ($r=0,06$; $p=0,641$), la prolactina ($r=0,166$; $p=0,068$), el estradiol ($r=0,118$; $p=0,119$) y la SHBG ($r=0,05$; $p=0,592$) (fig. 1). La concentración espermática se correlacionó mejor con la INHB ($r=0,247$; $p<0,003$) que con la FSH ($r=-0,157$; $p<0,052$) (fig. 2).

La INHB se encontró alterada ($<80\text{pg/ml}$) en un 57,6% de las azoospermias (media: $112,12\text{pg/ml}$), mientras que para el mismo grupo de pacientes la FSH se encontró alterada ($>17\text{mUI/ml}$) en un 42,4% de los casos (media: $15,06\text{mUI/ml}$). En las oligozoospermias severas ($0-2\text{M/ml}$) un 42,1% de los pacientes tenía la INHB baja (media: $116,97\text{pg/ml}$) y solo un 11,1% tenía la FSH alta (media: $9,38\text{mUI/ml}$). En las oligozoospermias moderadas ($2-10\text{M/ml}$) se observó un 7,3% de los pacientes con la INHB baja (media: $176,62\text{pg/ml}$) y se observó un 5% con la FSH alta (media: $7,32\text{mUI/ml}$). En las oligozoospermias leves ($10-20\text{M/ml}$) un 10,5% de los pacientes tuvo la INHB por debajo de los niveles normales (media: $212,59\text{pg/ml}$), mientras que todos los pacientes presentaron niveles normales de la FSH (media: $4,05\text{mUI/ml}$). Por último, en las normozoospermias se encontraron las mismas determinaciones de la INHB y de FSH alteradas, un 8% (medias: $208,25\text{pg/ml}$ y 7mUI/ml , respectivamente) (fig. 3).

De los 33 pacientes con azoospermia, no se realizó la TESE a 9 de estos por diferentes motivos, como traslado a otro centro, negativa a la intervención, ruptura de la pareja o hallazgo de microdelección Y en las regiones AZFa o AZFb (es conocido que en estos casos no hay posibilidad de recuperación espermática)¹⁷. De los 24 pacientes a los que sí se realizó la TESE, en 21 pacientes

disponemos de un estudio histológico, observándose azoospermia obstructiva en 4 casos y secretora en el resto de los pacientes. Todos los pacientes con azoospermia obstructiva presentaban cifras normales de la INHB y de FSH. Por el contrario, entre los pacientes con azoospermia secretora, 4 pacientes (23,5%) tenían niveles normales de ambas hormonas, 3 pacientes presentaban únicamente una INHB alterada (17,6%) y en 10 pacientes (58,8%) ambas hormonas estaban alteradas.

En estos 24 pacientes se pudo valorar la probabilidad de recuperación espermática según la alteración o no de la INHB, observando una odds ratio de 7,2 (IC del 95%: 1,08-47,96) ($p=0,047$) frente a una de 5,8 para la alteración o no de la FSH (IC del 95%: 0,98-34-64) ($p=0,116$). En otros términos podemos decir que de 11 pacientes con azoospermia y con INHB normal se consiguió una recuperación espermática en 9 pacientes, traduciéndose esto en un VPP para predecir la recuperación espermática de un 81,8% para una INHB normal, frente a un 76,6% para la FSH normal (recuperación espermática en 10 de 13 pacientes azoospermicos con la FSH normal) y un 75% para la presencia de células germinales en el estudio histológico (recuperación espermática en 9 de 12 pacientes con células germinales). Por el contrario, el VPN de la ausencia de células germinales para la no recuperación espermática fue del 100%, el de la FSH elevada fue de un 63,6% y el de la INHB disminuida fue de un 61,6%.

Para la evaluación de la capacidad de la INHB y de la FSH para predecir el éxito en la TESE se utilizaron curvas ROC, observándose un valor del ABC de 0,768 (IC del 95%: 0, 57-0,957) para la INHB y de 0,250 (IC del 95%: 0,04-0,456) para la FSH. Al medir la capacidad diagnóstica de ambas determinaciones hormonales para el fracaso en la TESE, las curvas se invirtieron con un valor del ABC de 0,75 para la FSH y de 0,232 para la INHB (fig. 4).

Figura 1 – Correlación entre la inhibina B y las diferentes hormonas solicitadas en estudio del varón infértil.

Figura 2 – Correlaciones entre la inhibina B, la FSH y la concentración espermática.

Figura 3 – Distribución de los valores de la inhibina B y la FSH por rangos de concentración espermática.

Discusión

Es conocida la correlación entre la INHB y la FSH, sobre la que ejerce un *feedback* negativo. Esta relación fue inicialmente observada por Illingworth et al¹⁶ y posteriormente por otros autores^{11,13,18}. Al igual que estos, hemos podido observar una correlación inversa estadísticamente significativa entre los niveles de la INHB y los de la FSH. Hemos hallado también una correlación negativa de esta hormona con la LH, no así con las otras hormonas estudiadas. Al igual que con la FSH^{3,9,13}, varios autores han observado también una correlación entre los niveles de la INHB y la concentración espermática^{3,8-10,13,19}. La INHB, al ser un producto directo de las células de Sertoli, tiene una estrecha relación con la espermatogénesis, por lo que se ha visto que se correlaciona mejor con el recuento espermático que la FSH¹³ o que las alteraciones encontradas en la biopsia testicular^{11,15}. Así lo hemos observado en nuestros pacientes azoospermicos y oligospermicos severos (<2 M/ml), en los que la INHB marcó mejor el daño testicular que la FSH. En el caso de las azoospermias, la INHB se encontró alterada en un 57,6% de los pacientes, mientras que la FSH solo se encontró en un

42,4%. Tenemos, por tanto, un 15,2% más de diagnósticos de azoospermia secretora que si solo hubiéramos utilizado la FSH. Al haber algunos casos con la FSH normal, pero con la INHB baja, queda reducido el grupo de pacientes en el que desconocemos si se trata de una azoospermia secretora u obstructiva antes de realizar un análisis histológico.

La aparición de la ICSI ha hecho posible que los pacientes con azoospermias secretoras puedan ser padres biológicos al poder ser utilizados los espermatozoides extraídos del testículo para obtener embriones. Diferentes marcadores para el éxito en la recuperación espermática en los pacientes con azoospermia secretora se han investigado sin encontrarse hasta el momento ninguno que nos asegure el éxito o que, por el contrario, nos permita ahorrarnos una intervención invasiva como es la TESE. Un ejemplo de marcador para el éxito de recuperación espermática es el tamaño testicular, que se correlaciona negativamente con la presencia de espermatozoides, aunque son varios los autores que critican su valor predictivo²⁰. Otro marcador es la FSH^{4,21,22} pero, como en el caso anterior, la alteración de sus valores no descarta la presencia de espermatozoides en la TESE^{16,23}, por lo que los pacientes con la FSH elevada deben ser considerados siempre para esta técnica. En la misma línea también se

Figura 4 – Curvas ROC para la inhibina B y la FSH. A) A la izquierda, curva ROC para el éxito de la recuperación espermática en la extracción de los espermatozoides del testículo donde se aprecia el punto de corte óptimo. B) A la derecha, curva ROC para el fracaso de la recuperación espermática.

ha propuesto a la INHB, pero mientras algunos autores le conceden capacidad predictiva²⁴⁻²⁶ otros no parecen dar una ventaja a la INHB respecto a la FSH²⁷, incluso en algún caso no le consideran ningún valor²⁸. Otros estudios establecen que ambas hormonas en conjunto tienen una capacidad predictiva superior a cualquiera de las dos por separado^{7,15}.

Ballesca et al²⁹, al comparar 17 pacientes con azoospermia secretora con otro grupo con azoospermia obstructiva y otro grupo control (donantes de semen), observan cómo la INHB, y no así la FSH, es capaz de discriminar entre el éxito o el fracaso de la TESE en los pacientes con azoospermia secretora, comparándolo con el grupo de los pacientes control. En este ensayo marcan un valor límite de 40 pg/ml con el que obtienen una sensibilidad del 90% y una especificidad del 100%. En nuestro estudio, la INHB normal predijo mejor que la FSH el éxito de la recuperación

espermática, con un VPP y un ABC superiores para la INHB. El punto de corte óptimo se situó en 67 pg/ml, aunque con una sensibilidad del 71% y una especificidad del 80%. Por otro lado, la FSH alta predijo mejor el fracaso de la recuperación que la INHB baja, con un VPN y un ABC superiores para la FSH.

Conclusiones

Basándonos en los resultados del presente estudio podemos concluir que la INHB es una herramienta útil en la evaluación del varón infértil, aunque con limitaciones. Hemos observado una correlación estadísticamente significativa de la INHB con la FSH, la LH y la concentración espermática, siendo la INHB mejor marcador del daño testicular que la FSH en el grupo de pacientes azoospermicos y en los oligospermicos muy severos, pero no en los oligospermicos moderados o leves.

Asimismo, la INHB normal predice mejor que la FSH el éxito de la recuperación espermática, pero todavía existen algunos pacientes azoospermicos con la INHB baja y/o la FSH alta en los que se consigue una recuperación espermática. Por todo esto, tanto la FSH como la INHB no parecen ser marcadores ideales ni son un método perfecto para seleccionar los pacientes a los que intentar la TESE, siendo necesarios más estudios para determinar con más exactitud su valor para pronosticar el éxito o el fracaso. Hasta que no tengamos marcadores más potentes debemos seguir ofreciendo la recuperación espermática a todos los pacientes con la FSH aumentada o con la INHB disminuida.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. World Health Organization. WHO Manual for the Standardised Investigation, Diagnosis and Management of the Infertile Male. Cambridge University Press; 2000.
2. Dohle GR, Diemer T, Giwercman A, Jungwirth A, Kopa Z, Krausz C. EAU Guidelines on Male Infertility. 2010. [consultado 17/6/2010]. Disponible en: <http://www.uroweb.org/gls/pdf/Male%20Infertility%202010.pdf>.
3. Meeker JD, Godfrey-Bailey L, Hauser R. Relationships between serum hormone levels and semen quality among men from an infertility clinic. *J Androl*. 2007;28:397-406.
4. Bergmann M, Behre HM, Nieschlag E. Serum FSH and testicular morphology in male infertility. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1994;40:133-6.
5. Anawalt BD, Bebb RA, Matsumoto AM, Groome NP, Illingworth PJ, McNeilly AS, et al. Serum inhibin B levels reflect Sertoli cell function in normal men and men with testicular dysfunction. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996;81:3341-5.
6. Illingworth PJ, Groome NP, Byrd W, Rainey WE, McNeilly AS, Mather JP, et al. Inhibin-B: A likely candidate for the physiologically important form of inhibin in men. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996;81:1321-5.
7. Bohring C, Schroeder-Printzen I, Weidner W, Krause W. Serum levels of inhibin B and follicle-stimulating hormone may predict successful sperm retrieval in men with azoospermia

- who are undergoing testicular sperm extraction. *Fertil Steril*. 2002;78:1195-8.
8. Jensen TK, Andersson AM, Hjollund NH, Scheike T, Kolstad H, Giwercman A, et al. Inhibin B as a serum marker of spermatogenesis: Correlation to differences in sperm concentration and follicle-stimulating hormone levels. A study of 349 Danish men. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82:4059-63.
 9. Klingmuller D, Haidl G. Inhibin B in men with normal and disturbed spermatogenesis. *Hum Reprod*. 1997;12:2376-8.
 10. Anderson RA, Wallace EM, Groome NP, Bellis AJ, Wu FC. Physiological relationships between inhibin B, follicle stimulating hormone secretion and spermatogenesis in normal men and response to gonadotrophin suppression by exogenous testosterone. *Hum Reprod*. 1997;12:746-51.
 11. Pierik FH, Vreeburg JT, Stijnen T, De Jong FH, Weber RF. Serum inhibin B as a marker of spermatogenesis. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83:3110-4.
 12. Andersson AM, Muller J, Skakkebaek NE. Different roles of prepubertal and postpubertal germ cells and Sertoli cells in the regulation of serum inhibin B levels. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83:4451-8.
 13. Kumanov P, Nandipati K, Tomova A, Agarwal A. Inhibin B is a better marker of spermatogenesis than other hormones in the evaluation of male factor infertility. *Fertil Steril*. 2006;86:332-8.
 14. Andersson AM, Petersen JH, Jorgensen N, Jensen TK, Skakkebaek NE. Serum inhibin B and follicle-stimulating hormone levels as tools in the evaluation of infertile men: Significance of adequate reference values from proven fertile men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:2873-9.
 15. Von Eckardstein S, Simoni M, Bergmann M, Weinbauer GF, Gassner P, Schepers AG, et al. Serum inhibin B in combination with serum follicle-stimulating hormone (FSH) is a more sensitive marker than serum FSH alone for impaired spermatogenesis in men, but cannot predict the presence of sperm in testicular tissue samples. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84:2496-501.
 16. Mulhall JP, Burgess CM, Cunningham D, Carson R, Harris D, Oates RD. Presence of mature sperm in testicular parenchyma of men with nonobstructive azoospermia: Prevalence and predictive factors. *Urology*. 1997;49:91-5.
 17. Hopps CV, Mielnik A, Goldstein M, Palermo GD, Rosenwaks Z, Schlegel PN. Detection of sperm in men with Y chromosome microdeletions of the AZFa, AZFb and AZFc regions. *Hum Reprod*. 2003;18:1660-5.
 18. Bohring C, Krause W. Serum levels of inhibin B in men with different causes of spermatogenic failure. *Andrologia*. 1999;31:137-41.
 19. Pierik FH, Burdorf A, De Jong FH, Weber RF. Inhibin B: A novel marker of spermatogenesis. *Ann Med*. 2003;35:12-20.
 20. Tournaye H, Verheyen G, Nagy P, Ubaldi F, Goossens A, Silber S, et al. Are there any predictive factors for successful testicular sperm recovery in azoospermic patients? *Hum Reprod*. 1997;12:80-6.
 21. Nowroozi MR, Radkhah K, Ayati M, Jamshidian H, Ranjbaran A, Jabalameli P. Serum inhibin B concentration as a prognostic factor for prediction of sperm retrieval in testis biopsy of patients with azoospermia. *Arch Iran Med*. 2008;11:54-6.
 22. Turek PJ, Kim M, Gilbaugh 3rd JH, Lipshultz LI. The clinical characteristics of 82 patients with Sertoli cell-only testis histology. *Fertil Steril*. 1995;64:1197-200.
 23. Jezek D, Knuth UA, Schulze W. Successful testicular sperm extraction (TESE) in spite of high serum follicle stimulating hormone and azoospermia: Correlation between testicular morphology, TESE results, semen analysis and serum hormone values in 103 infertile men. *Hum Reprod*. 1998;13:1230-4.
 24. Nagata Y, Fujita K, Banzai J, Kojima Y, Kasima K, Suzuki M, et al. Seminal plasma inhibin-B level is a useful predictor of the success of conventional testicular sperm extraction in patients with non-obstructive azoospermia. *J Obstet Gynaecol Res*. 2005;31:384-8.
 25. Brugo-Olmedo S, De Vincentiis S, Calamera JC, Urrutia F, Nodar F, Acosta AA. Serum inhibin B may be a reliable marker of the presence of testicular spermatozoa in patients with nonobstructive azoospermia. *Fertil Steril*. 2001;76:1124-9.
 26. Bailly M, Guthauser B, Bergere M, Wainer R, Lombroso R, Ville Y, et al. Effects of low concentrations of inhibin B on the outcomes of testicular sperm extraction and intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril*. 2003;79:905-8.
 27. Tunc L, Kirac M, Gurocak S, Yucel A, Kupeli B, Alkibay T, et al. Can serum inhibin B and FSH levels, testicular histology and volume predict the outcome of testicular sperm extraction in patients with non-obstructive azoospermia? *Int Urol Nephrol*. 2006;38:629-35.
 28. Vernaev V, Tournaye H, Schiettecatte J, Verheyen G, Van Steirteghem A, Devroey P. Serum inhibin B cannot predict testicular sperm retrieval in patients with non-obstructive azoospermia. *Hum Reprod*. 2002;17:971-6.
 29. Ballesca JL, Balasch J, Calafell JM, Álvarez R, Fabregues F, De Osaba MJ, et al. Serum inhibin B determination is predictive of successful testicular sperm extraction in men with non-obstructive azoospermia. *Hum Reprod*. 2000;15:1734-8.