



Прогностическая значимость ингибина В у инфертильных больных (обзор литературы)

З.А. Кадыров, Д.В. Москвичев, М.А. Астахова

Кафедра эндоскопической урологии факультета повышения квалификации медицинских работников
ФГБОУ ВПО «Российский университет дружбы народов»; Россия, 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 21

Контакты: Зияратшо Абдуллоевич Кадыров zjeratsho@yandex.ru

Бесплодие является полиэтиологическим заболеванием и требует современных универсальных маркеров, изучение уровня которых позволяло бы определить соответствующую тактику ведения пациентов с нарушением фертильности, оценку прогноза и перспективность лечения. Кроме того, существует явная тенденция к расширению показаний к применению вспомогательных репродуктивных технологий в лечении пациентов с наиболее тяжелыми факторами мужского бесплодия. В качестве одного из таких маркеров, позволяющего судить о морфофункциональном состоянии паренхимы яичка, может выступать ингибин — гормон, состоящий из двух субъединиц. Ингибин В, который вырабатывается клетками Сертоли, а также молодыми сперматогенными клетками в семенных канальцах, является известным эндокринным маркером для оценки сперматогенеза. В обзоре проанализированы результаты исследований, изучающих ценность определения уровня ингибина В при диагностике мужского бесплодия, а также при прогнозировании результатов тестиккулярной экстракции спермы. Показано, что в целом ингибин В является более чувствительным маркером, чем фолликулостимулирующий гормон. По мнению ряда авторов, ингибин В благодаря высокой чувствительности и специфичности в будущем может стать альтернативой биопсии яичка, а также маркером дифференциальной диагностики мужского бесплодия. Но в то же время сывороточный уровень ингибина В не может быть использован в качестве единичного маркера у мужчин с необструктивной азооспермией. Неоднозначные полученные результаты требуют дальнейших исследований.

Ключевые слова: бесплодие, ингибин В, инфертильность, биопсия, яичко, сперматогенез, тестостерон, фолликулостимулирующий гормон, эндокринный маркер, мужские половые гормоны

DOI: 10.17650/2070-9781-2015-1-8-12

Prognostic significance of inhibin B with infertile patients (review of references)

Z.A. Kadyrov, D.V. Moskvichev, M.A. Astakhova

Department of Endoscopic Urology, Postgraduated Medical Faculty, Peoples' Friendship University of Russia;
21 Miklukho-Maklay St., Moscow, 117198, Russia

Infertility is a polyetiological disease and requires modern universal markers, studying of which could allow determination of the appropriate tactics of treatment of patients with impaired fertility, evaluation of prognosis, and prospects of treatment. Besides, there is an evident trend towards widening of indications to apply auxiliary reproductive technologies in treatment of patients with the most serious factors of male infertility. Inhibin, that is a hormone composed of two subunits, may act as one of such markers that allow judging of the morphological and functional state of the testicular parenchyma. Inhibin B that is produced with Sertoli cells and young spermatogenous cells in the seminiferous tubules is a known endocrine marker for evaluation of spermatogenesis. The review includes analysis of results of the studies that investigated the value of determination of the level of inhibin B in the course of diagnostics of male infertility as well as in the course of prognosis of results of testicular sperm extraction. It has been demonstrated that on the whole inhibin B is a more sensitive marker than the follicle-stimulating hormone. According to a number of authors, due to its high sensitivity and specificity, inhibin B may become the alternative to testicular biopsy, as well as a marker of differential diagnosis of male infertility in future. At the same time, the level of inhibin B in serum may not be used as a singular marker of males with non-obstructive azoospermia. Ambiguous results received require further studies.

Key words: infertility, inhibin B, biopsy, testicle, spermatogenesis, testosterone, follicle stimulating hormone, endocrine marker, the male sex hormones

По определению Всемирной организации здравоохранения, бесплодие — это отсутствие в течение 1 года и более беременности у женщины в сексуально активной паре, не использующей противозачаточные средства. В настоящее время около 15 % супружеских

пар в мире не могут достичь беременности в течение 1 года и обращаются за медицинской помощью к врачам разных специальностей. Одна из 8 пар сталкивается с проблемой при зачатии первого ребенка, 1 из 6 пар — при попытке зачать второго и последующих детей [1].

Бесплодие затрагивает и женщин, и мужчин. В 40 % случаев имеет место «мужской» фактор, проявляющийся отклонениями в параметрах эякулята (концентрация, подвижность, морфология сперматозоидов и др.).

Согласно данным Европейского общества урологов (2012), современная этиологическая структура мужского бесплодия выглядит следующим образом: идиопатическое бесплодие – 31–44 %, варикоцеле – 15,6 %, гипогонадизм – 8,8 %, урогенитальные инфекции – 8,9 %, крипторхизм – 7,8 %, нарушения эякуляции и сексуальные дисфункции – 5,9 %, иммунные факторы – 4,5 %, системные заболевания – 3,1 %, обструкция семявыносящих путей – 1,7 %, другие аномалии – 5,5 %.

Мужское бесплодие представляет собой многофакторный синдром, включающий широкий спектр нарушений, затрагивающих половую, нервную, кровеносную, иммунную системы [2].

Оценка сперматогенеза играет ключевую роль в диагностике бесплодия у мужчин. Обследование мужчин с подозрением на бесплодие начинается с анализа эякулята. Также важно установить гормональный статус мужчины. Для этого измеряют уровень тестостерона, фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и лютеинизирующего гормона (ЛГ) в венозной крови. Биопсия яичка проводится для оценки тестикулярной ткани, определения фаз сперматогенеза и обструкции. Но это инвазивный метод диагностики, который может приводить к рубцовому процессу в органах мошонки и излишней травматизации яичек [3].

Не секрет, что получить образцы эякулята сложнее, чем взять кровь для исследования. В связи с этим возникла потребность в нахождении биомаркеров сперматогенеза в венозной крови. Ранее таким маркером был ФСГ. Но этот гормон зависит от функции гипоталамуса, поэтому нужен дополнительный маркер для определения фертильности у мужчин.

В связи с полиэтиологичностью форм мужского бесплодия назрела необходимость выявления универсальных маркеров, измерение уровня которых позволяло бы определить тактику ведения пациентов с нарушением фертильности, оценку прогноза и перспективность лечения. Указанное обстоятельство продиктовано тем, что в настоящее время расширяются показания к применению вспомогательных репродуктивных технологий в лечении пациентов с наиболее тяжелыми факторами мужского бесплодия. В качестве одного из таких маркеров, позволяющих судить о морфофункциональном состоянии паренхимы яичка, может выступать ингибин – гормон, состоящий из двух субъединиц. Существуют две его формы: ингибин А и ингибин В. У женщин гормон синтезируется в фолликулах, а у мужчин – в семенных канальцах яичек (клетки Сертоли).

Еще в 1932 г. R. McCullagh предположил наличие определенного гормона в яичках, так называемого ин-

гибина В [4]. Ингибин В является гликопротеином с молекулярной массой 32 кДа, состоит из двух субъединиц (α и β), связанных между собой дисульфидными связями.

Z.Y. Dong et al. (2008) провели исследование с целью определения места синтеза ингибина В. Для этого была выполнена тестикулярная биопсия у 83 пациентов с азооспермией. Образцы разделили на 4 группы в соответствии с различными видами нарушений сперматогенеза: Сертоли-клеточный синдром ($n = 21$), гипосперматогенез ($n = 20$), половое недоразвитие ($n = 24$) и почти нормальный сперматогенез ($n = 18$). Определение β -В-субъединиц ингибина В проводили методом иммуногистохимического окрашивания различных препаратов сперматогенеза, залитых в парафин, для локализации искомым субъединиц в семенных канальцах. В результате положительные образцы показали наличие β -В-субъединиц ингибина В в обоих семенных канальцах и интерстициальной ткани яичка в виде коричневых и желтых частицы в цитоплазме. Железистые клетки яичка и ранние промежуточные сперматогенные клетки показали сильноположительный результат; клетки Сертоли в семенных канальцах – в основном положительный; околоканальцевые клетки – слабоположительный; в зрелых сперматиде и старых сперматозоидах β -В-субъединиц ингибина В не обнаружено. Таким образом, авторы доказали, что ингибин В вырабатывается клетками Сертоли, а также молодыми сперматогенными клетками в семенных канальцах [5].

По мнению J.V. Turgrell et al. (1994), ингибин В регулирует секрецию ФСГ при принципе отрицательной обратной связи. Он действует как «посланник» от яичек, подавляя секрецию ФСГ в гипофизе, когда сперматогенез достаточно стимулирован. Секреция ингибина В напрямую зависит от уровня ФСГ и сперматогенеза [6].

V.D. Anawalt et al. (1996) зафиксировали низкую концентрацию ингибина В и высокий уровень ФСГ у мужчин с диагнозом «бесплодие». Уровень ингибина В < 80 пг/мл свидетельствует о наличии репродуктивных проблем у мужчины [7].

В настоящее время в мире проводится несколько исследований, изучающих прогностическую ценность уровня ингибина В в диагностике мужского бесплодия.

Достоверная положительная корреляция между количеством сперматозоидов в эякуляте и уровнем ингибина В продемонстрирована в исследовании S.M. Manzoor et al. (2012). Были обследованы 160 мужчин в возрасте от 18 до 60 лет. У всех пациентов выполнен анализ эякулята и определен уровень ингибина В. По результатам спермограммы нормоспермия установлена у 116 (72,5 %), олигозооспермия – у 19 (11,9 %) и азооспермия – у 25 (15,6 %) пациентов. Уровень ингибина В в сыворотке крови > 80 пг/мл считается нормой, а уменьшение его концентрации коррелирует со



снижением сперматогенеза. При нормоспермии количество сперматозоидов составляло 67 ± 16 млн/мл, уровень ингибина В — $202,0 \pm 47,2$ пг/мл; при олигозооспермии — 8 ± 6 млн/мл и $44,7 \pm 24,5$ пг/мл соответственно; при азооспермии концентрация ингибина В составила 61 ± 78 пг/мл. Авторы зафиксировали, что уровень ингибина В положительно коррелирует с количеством сперматозоидов ($r = 0,792$; $p < 0,0001$). Возраст мужчин отрицательно коррелирует с количеством сперматозоидов ($r = -0,163$; $p < 0,039$) и уровнем ингибина В в сыворотке крови ($r = -0,188$; $p < 0,017$) [8]. Авторы заключают, что существуют достоверные различия в средних уровнях сывороточного ингибина В: его концентрация значительно снижена у бесплодных мужчин с олигозооспермией/азооспермией по сравнению с пациентами из группы с нормоспермией.

S. Grunewald et al. (2013) провели ретроспективный анализ данных 2448 мужчин с целью изучения зависимости возраста и качества образцов спермы от содержания ингибина В по сравнению с ФСГ. Уровень ингибина В у 82 больных необструктивной азооспермией коррелировал с улучшением показателей эякулята после проведения процедуры тестикулярной экстракции спермы (testicular sperm extraction, TESE). Авторы выявили прямую корреляцию ингибина В с ФСГ ($r = -0,50$; $p < 0,00001$). Ингибин В и соотношение ингибин В/ФСГ показывают обратно пропорциональную U-образную зависимость от возраста, в то время как ФСГ показал U-образную зависимость от возраста (оптимум 20–40 лет). Однако у мужчин с нормальным сперматогенезом концентрация ингибина В не изменяется с возрастом. Уровень ингибина В достигает 130,5 (54,5–247) нг/л (медиана, 10–90-й процентиля), а соотношение ингибин В/ФСГ — 38,3 (12,5–104,8), что можно рассматривать как диапазон сравнения. Корректная классификация нормальной и патологической групп достигла 99,1 % при использовании 10-процентильного эквивалента. Процент созревших сперматозоидов с протаминами не коррелировал с ФСГ ($p > 0,05$), но коррелировал с ингибином В ($r = 0,15$; $p < 0,001$). Вероятность восстановления тестикулярных сперматозоидов понижалась с уменьшением уровня ингибина В: при его концентрации < 20 нг/л сперму не обнаруживали. Эти результаты позволили установить референсные значения уровня ингибина В и соотношения ингибин В/ФСГ. Данные показатели (особенно последний) являются более чувствительными маркерами, чем ФСГ. Результаты исследования убедительно доказывают, что определение уровня ингибина В в крови является важным маркером качества сперматогенеза и функций клеток Сертоли [9].

A. M. Anderson et al. (1998) показали, что концентрация ингибина В напрямую коррелирует с функцией яичек. Эти данные были получены на основании биопсии тестикулярной ткани. Концентрация маркера у мужчин с нормальным сперматогенезом была выше,

чем у пациентов с Сертоли-клеточным синдромом или с нарушением созревания сперматозоидов [10].

В исследованиях V. D. Anawalt et al. (1996) также показано, что концентрация ингибина В была выше у мужчин, не имевших проблем с зачатием. У пациентов, которым была выполнена кастрация, ингибин В не обнаруживался. Это еще раз подтверждает тот факт, что ингибин В отражает функцию яичек, в частности клеток Сертоли [7]. У мужчин с Сертоли-клеточным синдромом (аплазия герминативного эпителия) в крови определяется очень низкий уровень ингибина В [11].

Существуют разные мнения по поводу концентрации ингибина В в сыворотке крови при нормальном сперматогенезе. В своем исследовании M. M. Syed et al. (2012) предполагают, что уровень ингибина В должен быть > 80 пг/мл [8]. F. H. Pierik et al. (1998) поднимают эту планку до 139 пг/мл. Такие различия могут быть связаны с методологией исследований [11].

По мнению A. Datta et al. (2012), сывороточный ингибин В может прогнозировать получение сперматозоидов после процедур их чрескожной аспирации из ткани/придатка яичка (testicular sperm aspiration, TESA/ percutaneous epididymal sperm aspiration, PESA) у мужчин как с нормальным уровнем гонадотропина и нормальными половыми железами, так и с аномальными уровнями гонадотропина и тестостерона. Пациентам с азооспермией при очень низком уровне ингибина В показаны инвазивные процедуры — микрохирургическая TESE или открытая тестикулярная биопсия для получения сперматозоидов даже при низких уровнях гонадотропина и тестостерона. Уровень ингибина В можно использовать как показатель подвижности сперматозоидов при проведении TESA/PESA для мужчин как с нормальными, так и с аномальными показателями уровня гонадотропинов и тестостерона в сыворотке крови [12].

X. R. Plazas et al. (2010) анализировали диагностическую значимость ингибина В как маркера сперматогенеза и его прогностическую значимость для TESE у пациентов с азооспермией. Были обследованы 504 бесплодных пациента. Сперва ингибин В определяли только у пациентов с количеством сперматозоидов < 10 млн/мл, позже — у всех пациентов. Окончательно были проведены 158 измерений методом иммуноферментного анализа с определением величин в диапазоне от 80 до 300 пг/мл. Концентрация ингибина В была сопоставлена с уровнями других гормонов, количеством сперматозоидов и, в случае азооспермии (24 пациента), с успешным/неуспешным результатом TESE для интрацитоплазматической инъекции спермы (intracytoplasmic sperm injection, ICSI). Наблюдалась значительная корреляция между уровнями ингибина В и ФСГ ($r = -0,469$; $p < 0,001$), а также ЛГ ($r = -0,399$; $p < 0,001$), но не тестостерона, пролактина, эстрадиола и глобулина, связывающего половые гормоны. Количество сперматозоидов лучше коррелировало с уровнем

ингибина В ($r = 0,247$; $p < 0,003$), чем ФСГ ($r = -0,157$; $p < 0,052$). Концентрации ингибина В и ФСГ изменились на 57,6 и 42,1 % соответственно при азооспермии, на 42,1 и 11,1 % при легкой олигозооспермии (< 2 млн/мл) и на 5 и 3,3 % при олигозооспермии (> 2 млн/мл) и нормоспермии. Положительная прогностическая значимость у пациентов с азооспермией при экстракции спермы составила 81,8 % для нормы ингибина В и 76,6 % для нормы ФСГ. Отрицательная прогностическая значимость при отсутствии восстановления спермы составила 61,6 % для низкого уровня ингибина В и 63,6 % для высокого уровня ФСГ [13].

В связи с этим можно сделать вывод, что при азооспермии и олигозооспермии (< 2 млн/мл) низкий уровень ингибина В более чувствителен для определения повреждения семенников, чем высокий уровень ФСГ. Нормальный уровень ингибина В лучше, чем ФСГ, прогнозирует успешность TESE для ICSI.

D.G. Goulis et al. (2008) сравнивали ингибин В и ФСГ как показатели восстановления спермы в тестикулярном тонкоигольном аспирате у мужчин с азооспермией. У 51 мужчины с азооспермией исходный уровень ЛГ, ФСГ, пролактина, тестостерона, ингибина В измеряли до и после (24 и 48 ч) введения 300 ЕД рекомбинантного человеческого ФСГ. Также проводили тестикулярную тонкоигольную аспирацию. Параллельно обследовали 31 здорового молодого мужчину в качестве контрольной группы. Результаты показали значительную разницу в исходном уровне ингибина В: медиана составила 37,2 (интерквартильный размах 36) против 103,0 (90) пг/мл соответственно ($p = 0,003$) для мужчин с азооспермией по сравнению с контрольной группой, но после стимуляции уровень ингибина В стал выше – 40,5 (41) против 73,0 (44) пг/мл ($p = 0,113$) через 24 ч и 34,3 (34) против 82,0 (50) пг/мл ($p = 0,098$) через 48 ч. Следовательно, величина исходного уровня ингибина В значительно ниже у мужчин с азооспермией, чем в контрольной группе. Однако ингибин В не имеет преимуществ по сравнению с ФСГ при прогнозе наличия спермы в тестикулярном тонкоигольном аспирате [14].

Однако до сих пор спорным является вопрос, может ли сывороточный уровень ингибина В быть главным прогностическим фактором TESE у мужчин с азооспермией по сравнению с уровнем ФСГ. X. Huang et al. (2012) устанавливали диагностическую точность уровня ингибина В в сыворотке как предиктора результатов TESE у 305 китайских мужчин с необструктивной азооспермией и сравнивали его с традиционным сывороточным маркером – ФСГ и тестикулярным объемом. Уровень ингибина В измеряли методом трехступенчатого иммуноферментного анализа до экстракции спермы и сравнивали его с другими маркерами по графику зависимости чувствительности от частоты ложноположительных заключений (ЛПЗ). В результате тести-

кулярная сперма была восстановлена у 137 (44,9 %) из 305 пациентов. Уровни ингибина В, ФСГ и тестикулярный объем значительно различались между успешными и неуспешными группами по результатам TESE. Согласно ЛПЗ-кривой, пороговое значение ингибина В для различия между положительными и отрицательными результатами TESE составило 28,39 пг/мл (чувствительность 83,5 %, специфичность 79,1 %), а пороговое значение ФСГ – 11,05 пг/мл (чувствительность 83,5 %, специфичность 74,5 %). Площади под ЛПЗ-кривой ингибина В и ФСГ аналогичны. Уровни ингибина В и ФСГ в сыворотке коррелируют со сперматогенезом. Однако ингибин В не является главным фактором прогноза наличия сперматозоидов после TESE. А их комбинирование не улучшает точность прогноза результатов TESE [15].

M. Moradi et al. (2012) исследовали 41 пациента с азооспермией с целью изучения вопроса, может ли измерение ингибина В снизить количество ненужных хирургических тестикулярных биопсий у мужчин с азооспермией. Сперматозоиды нашли в 29 % биоптатов, и в 100 % случаев уровень ингибина В у этих пациентов составил 100 пг/мл, а уровень ФСГ был в 2 раза ниже нормы ($p = 0,001$). Уровень ингибина В был строго обратно пропорционален показателям при тестикулярном фиброзе и Сертоли-клеточном синдроме ($p = 0,043$ и $p = 0,011$ соответственно) и прямо пропорционален задержке и неполному созреванию сперматозоидов при обструктивной азооспермии ($p = 0,027$ и $p = 0,013$ соответственно). Уровень ФСГ коррелировал только с обструктивной азооспермией ($p = 0,001$). Авторы заключили, что при уровне ФСГ в 2 раза ниже нормы и концентрации ингибина В ниже 100 пг/мл биопсию яичек проводить нецелесообразно [16].

Ингибин В и антимюллеров гормон являются маркерами сперматогенеза у мужчин с необструктивной азооспермией. По данным K.A. Toulis et al., сывороточный уровень ингибина В показывает чувствительность 65 % и специфичность 83 % для прогноза наличия сперматозоидов после TESE. Но в целом сывороточный ингибин В не может быть использован в качестве единичного маркера у мужчин с необструктивной азооспермией, как и наличие сывороточного и сывороточного/спермального антимюллерова гормона не улучшает диагностическую точность прогноза [17].

Таким образом, обзор литературы показывает, что ингибин В является известным эндокринным маркером для оценки сперматогенеза. Чувствительность и специфичность – важные параметры для принятия клинических решений и избежания травматических биопсий. Оценка уровня ингибина В должна стать альтернативой биопсии яичка, а также может применяться в дифференциальной диагностике мужского бесплодия. Полученные данные указывают на неоднозначность мнений и требуют дальнейших исследований.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. European Association of Urology. Guidelines. 2012; 2014.
2. Божедомов В.А., Рохликов И.М., Третьяков А.А. и др. Актуальные вопросы оказания помощи парам с мужским фактором бездетного брака: клинические и организационно-методические аспекты. Андрология и генитальная хирургия 2013;(4):7–16. [Bozhedomov V.A., Rokhlikov I.M., Tretyakov A.A. et al. Topical problems of care rendered to childless couples with male factor infertility: clinical, organizational, and methodical aspects. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery* 2013;(4): 7–16. (In Russ.)].
3. Быков В.Л. Сперматогенез у мужчин в конце XX века. Проблемы репродукции 2000;(1):6–13. [Bykov V.L. Spermatogenesis of males in late XX century. *Problemy reproduksii = Problems of Reproduction* 2013;(4):7–16. (In Russ.)].
4. Krause W., Bohring C. Inhibin B as a marker of spermatogenesis. A new dimension in andrology. *Hautarzt* 2002;53(1):5–10.
5. Dong Z.Y., Yu H., Xiu H.M. et al. Expression of inhibin B subunits in the testicular tissues of azoospermia patients with different pathological alterations. *Zhonghua Nan Ke Xue* 2008;14(1):20–2.
6. Tyrrell J.B., Findling J.W., Aron D.C. Hypothalamus and pituitary. In: F.S. Greenspan, J.D. Baxter (eds.). *Basic and clinical endocrinology*. 4th ed. NY: Appleton and Lange, 1994. Pp. 64–127.
7. Anawalt B. D., Bebb R.A., Matsumoto A.M. et al. Serum inhibin B level reflect Sertoli cell function in normal men and men with testicular dysfunction. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81(9):3341–5.
8. Manzoor S.M., Sattar A., Hashim R. et al. Serum inhibin B as a diagnostic marker of male infertility. *J Ayub Med Coll Abbottabad* 2012;24(3–4):113–6.
9. Grunewald S., Glander H.J., Paasch U., Kratzsch J. Age-dependent inhibin B concentration in relation to FSH and semen sample qualities: a study in 2448 men. *Reproduction* 2013;145(3):237–44.
10. Anderson A.M., Muller J., Skakkebaek N.E. 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(12):4451–8.
11. Pierik F.H., Vreeburg J.T. M., Stijnen T. et al. Serum inhibin B as a marker of spermatogenesis. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83(9):3110–4.
12. Datta A., Nayini K., Eapen A. et al. Serum inhibin-b may predict successful sperm retrieval in azoospermic men with normal gonadotropin and testosterone levels. *Hum Reprod* 2012;27(Suppl 2).
13. Ruiz Plazas X., Burgués Gasió J.P., Ozonas Moragues M., Pizá Reus P. Utility of inhibin B in the management of male infertility. *Actas Urol Esp* 2010;34(9):781–7.
14. Goulis D.G., Polychronou P., Mikos T. et al. Serum inhibin-B and follicle stimulating hormone as predictors of the presence of sperm in testicular fine needle aspirate in men with azoospermia. *Hormones* 2008;7(2):140–7.
15. Huang X., Bai Q., Yan L.Y. et al. Combination of serum inhibin B and follicle-stimulating hormone levels can not improve the diagnostic accuracy on testicular sperm extraction outcomes in Chinese non-obstructive azoospermic men. *Chin Med J (Engl)* 2012;125(16):2885–9.
16. Moradi M., Alemi M., Moradi A. et al. Does inhibin-B help us to confidently refuse diagnostic testicular biopsy in azoospermia? *Iran J Reprod Med* 2012;10(3):243–8.
17. Toulis K.A., Iliadou P.K., Venetis C.A. et al. Inhibin B and anti-Mullerian hormone as markers of persistent spermatogenesis in men with non-obstructive azoospermia: a meta-analysis of diagnostic accuracy studies. *Hum Reprod Update* 2010;16(6):713–24.