

## Esteroidogénesis gonadal y oligozoospermia

M. Sc. Galdys Marín de López\*  
Dr. Jesús A. Osuna Ceballos\*\*  
Dr. Jesús A. Vilchez M.\*  
M. Sc. Gabriela A. de Bellabarba\*  
Dr. Walter Bishop\*

### RESUMEN

Se estudió la respuesta de las células de Leyding en término de las variaciones séricas de testosterona y estradiol, mediante la administración de 2,000 UI im de GCh en sujetos normozoospermicos y en pacientes oligoespermicos. En relación con las concentraciones hormonales basales, se encontró un aumento de las gonadotropinas hipofisarias y una disminución de la testosterona total en los pacientes oligoespermicos. Los porcentajes de respuesta, tanto de la testosterona total como de la testosterona libre fueron similares para los dos grupos, mientras que en los oligoespermicos la respuesta del estradiol estuvo retardada y de una magnitud disminuida con respecto a lo observado en los normozoospermicos. Los resultados obtenidos orientan hacia un problema de aromatización de la testosterona en los pacientes oligozoospermicos.

### SUMMARY

Leyding cells response to the stimulus with human chorionic gonadotrophin (hCG) was studied measuring testosterone and estradiol serum levels variations, after administration of 2000 IU of hCG to normozoospermic and to oligozoospermic patients. The basal serum hormone levels showed an increase of both LH and FSH in the oligozoospermic group, with a decrease in the serum levels of total testosterone. The percentage of the response to the stimulus, either of total serum testosterone and of free testosterone, showed no differences between the two groups. Meanwhile, in the oligozoospermic group, the response the estradiol was significantly retarded and reduced when it was compared with the response of the normozoospermic subjects. Our results suggest a disturbance in the aromatization process of testosterone in a group of patients with oligozoospermia.

### INTRODUCCION

La oligozoospermia es una de las causas más frecuentes de esterilidad masculina. En su etiopatogenia están involucrados diversos agentes etiológicos, tales como factores ambientales, iatrogénicos e infecciosos. Estos

agentes actúan a través de diferentes mecanismos patogénicos entre los cuales está la inadecuada producción de gonadotropinas hipofisarias y varios trastornos intratesticulares.<sup>1, 2, 3</sup>

Los resultados obtenidos en estudios del perfil hormonal basal de hombres oligozoospermicos, particularmente de aquellos que evalúan el eje hipotálamo-hipófisis-gónada, no siempre se correlacionan con los hallazgos clínicos y paraclínicos.<sup>4, 5, 6</sup> Es frecuente observar en pacientes infértiles, además de la oligozoospermia, disminución de la motilidad espermática y alteraciones en la morfología de los espermatozoides.<sup>7</sup>

\* Departamento de Fisiopatología, Facultad de Medicina, Universidad de Los Andes. Mérida-Venezuela.

\*\* Unidad de Endocrinología, Laboratorio de Andrología, Facultad de Medicina, Universidad de Los Andes. Mérida-Venezuela.

En algunos de estos casos se ha demostrado una falla en la esteroidogénesis testicular cuando se incubaba un material de biopsia testicular con precursores androgénicos marcados radiactivamente,<sup>8,9,10</sup> lo cual sugiere deficiencia de algunas de las enzimas involucradas en este proceso. Esto último es muy importante por el hecho de que si bien es cierto que la gonadotropina folículo estimulante (FSH) es la principal hormona responsable del proceso espermatogénico, también son necesarias concentraciones intratesticulares adecuadas de testosterona ( $T_3$ ), las cuales a este nivel son mucho más altas que las encontradas en sangre periférica.<sup>3</sup>

El efecto estimulador de la gonadotropina coriónica humana (GCh) sobre la función de las células de Leydig, ha sido ampliamente utilizada para valorar la funcionalidad hormonal testicular. Así, la administración de GCh induce la producción y liberación de ( $T_3$ ) y estradiol ( $E_2$ ), observándose en hombres sanos la máxima elevación sérica de  $T_3$  entre las 48 y 120 horas y de  $E_2$  alrededor de las 24 horas después del estímulo.<sup>11, 12, 13, 14, 15, 16</sup>

El estudio de la funcionalidad esteroidogénica de las células de Leydig, en pacientes oligozoospermicos con fallo testicular primario, ha mostrado una heterogeneidad en la respuesta de estas células a la estimulación con GCh, sugiriendo que la respuesta dependería de la anomalía bioquímica ocasionada por el agente etiológico responsable del fallo testicular.<sup>17, 18, 19</sup>

Por las consideraciones anteriores nos pareció interesante estudiar el patrón hormonal basal y la respuesta testicular, medida en términos de liberación de  $T_3$  y  $E_2$  al estímulo con una dosis única de GCh, en pacientes con oligozoospermia idiopática.

## MATERIALES Y METODOS

1. *Material clínico.* El estudio se realizó en 11 sujetos normozoospermicos (grupo control) y 15 pacientes con oligozoospermia idiopática. En ambos grupos las edades estaban comprendidas entre 20 y 30 años. A todos los individuos, después de aceptar voluntariamente participar en la investigación, se les realizó una historia clínica, un examen físico general y cuantificación de la densidad espermática.

2. *Procedimiento para la prueba de estimulación con GCh.* En la mañana del inicio del experimento a todos los sujetos, previa extracción de una muestra de sangre basal, se les administró im 2,000 UI de GCh, bajo la forma comercial de APL (R) disueltas en 1 ml de diluyente. Posteriormente a la administración de la GCh se estrajeron muestras de sangre cada 24 horas hasta las 96 horas.

Debido a que la testosterona presenta ritmo circadiano<sup>20</sup> las muestras de sangre fueron extraídas siempre entre las 9:00 y 11:00 horas de las mañanas. Después de centrifugar las muestras de sangre los sueros

fueron separados y mantenidos a  $-20^{\circ}\text{C}$  hasta realizarse las cuantificaciones hormonales.

3. *Determinaciones hormonales.* Se cuantificaron los niveles séricos de testosterona total, testosterona libre, estradiol total, hormona luteinizante (LH), prolactina (PRL) y FSH. Las determinaciones hormonales se realizaron por el método de radioinmunoanálisis de doble anticuerpo, usando materiales obtenidos de las casas comerciales: Diagnostic Product Corporation, California, EE.UU., para los esteroides gonadales, y de Amersham International PLC, Amersham, Inglaterra, para las hormonas hipofisiarias. Todas las muestras se procesaron en un mismo radioinmunoensayo para evitar las variaciones interensayo. Las concentraciones séricas de LH son expresadas en mUI/ml 2ndRp-HMG, mientras que la de FSH en mUI/ml/78/549 2nd IRP.

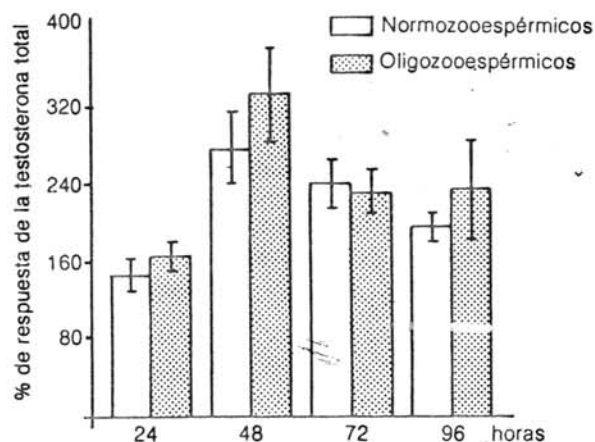
4. *Droga utilizada.* Se utilizó gonadotropina coriónica humana, bajo la forma comercial de APL (R), frasco ampolla 10,000 UI reconstituida para una dosis final de 2,000 UI/GCh/ml.

5. *Análisis estadístico de los resultados.* El análisis estadístico de los resultados se realizó mediante la prueba "T" de Student para datos apareados o para comparación de medias de diferente n.

## RESULTADOS

1. *Densidad espermática y valores séricos basales de las hormonas hipofisiarias y de los esteroides gonadales.* En la tabla I se presentan los resultados de la densidad espermática y los valores basales de las distintas hormonas cuantificadas. La densidad espermática en el grupo de normozoospermicos fue de  $106.6 \pm 12.9$  millones/ml; mientras que en el de los oligozoospermicos fue de  $9.06 \pm 2.1$  millones/ml. En cuanto a los valores séricos basales de las gonadotropinas hipofisiarias estuvieron significativamente más altos ( $p < 0.05$ ) en los oligozoospermicos. Las concentraciones séricas basales de PRL fueron similares en los dos grupos. Con respecto a los esteroides gonadales, los niveles séricos de  $T_3$  mostraron una tendencia a estar más bajos en el grupo de los oligozoospermicos, sin embargo la diferencia con los normozoospermicos no alcanzó significancia estadística; las concentraciones basales de  $T_3$ L y de  $E_2$  fueron similares en los dos grupos. la relación  $E_2/TT$  fue significativamente más alta ( $p < 0.0001$ ) en los individuos oligozoospermicos.

2. *Respuesta de la testosterona a la estimulación con la GCh.* Tanto en el grupo control como en los oligozoospermicos la máxima respuesta de la testosterona total ocurrió a las 48 horas después del estímulo de la GCh. Cuando se compararon los porcentajes de respuestas de los grupos no se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas (Fig. 1). En relación a la testosterona libre en el grupo de normozoospermicos la máxima respuesta se presentó a las 48 h ( $p < 0.05$ ) compa-

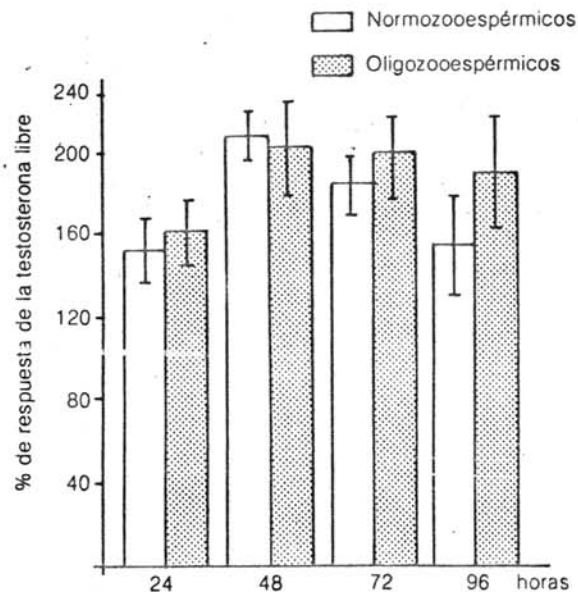


**Figura 1.** Respuesta de la testosterona total a la administración de la GCh en sujetos normozoospermicos y en pacientes oligozoospermicos

2,000 UI de GCh se administraron im a 11 hombres normozoospermicos y a 15 pacientes oligozoospermicos. Los niveles séricos de testosterona total se cuantificaron previamente (basal) y cada hora hasta las 96 h después de la administración de la GCh. Los valores basales se consideraron el 100%. Los resultados se presentan en  $X \pm ES$ .

\* Significativamente mayor que a las 24 horas ( $p < 0.001$ ).

rada con la de las 24 h. En los oligozoospermicos el porcentaje de respuesta a las 48 h mostró una tendencia a estar más alto con respecto a 24 h, pero no hay diferencias significativas entre los valores en uno y otro grupo (normo-oligozoospermicos). Cuando se compararon las respuestas obtenidas entre los dos grupos no se obtuvieron diferencias significativas (Figura 2). Sin embargo se observa que en los sujetos



**Figura 2.** Respuesta de la testosterona libre a la administración de la GCh en sujetos normozoospermicos y en pacientes oligozoospermicos

2,000 UI de GCh se administraron im a 11 hombres normozoospermicos y a 15 pacientes oligozoospermicos. Los niveles séricos de testosterona libre se cuantificaron previamente (basal) y cada 24 horas hasta las 96 h después de la administración de GCh. Los valores basales se consideraron como el 100%. Los resultados se presentan en  $X \pm ES$ .

\* Significativamente mayor a las 24 horas ( $p < 0.05$ ).

controles hay una tendencia a ir disminuyendo, lentamente, a través del tiempo, hecho que en los oligozoospermicos es menos evidente.

**Tabla I**

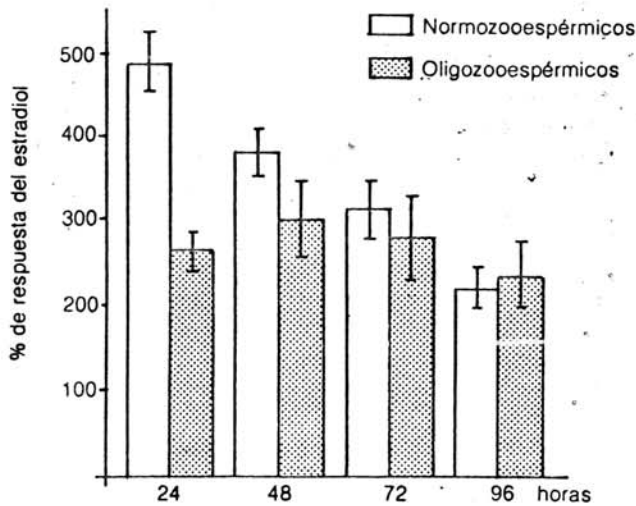
DENSIDAD ESPERMÁTICA Y CONCENTRACIONES SERICAS DE GONADOTROPINAS HIPOFISIARIAS, PROLACTINA, ESTEROIDES GONADALES Y RELACION  $E_2/T_5T$  EN SUJETOS NORMO Y OLIGOZOOSPERMICOS

Grupo	Densidad espermática	LH mUI/ml	FSH mUI/ml	PRL ng/ml	T <sub>s</sub> T ng/ml	T <sub>s</sub> L pg/ml	E <sub>2</sub> pg/ml	Relación E <sub>2</sub> /T <sub>s</sub> T
Normozoospermicos (11)	106.6 ± 12.9**	8.0 ± 0.7	4.0 ± 0.4	5.8 ± 0.7	8.0 ± 0.7	25.1 ± 1.7	41.7 ± 3.8	5.61 ± 0.7
Oligozoospermicos (15)	9.06 ± 2.1	10.8 ± 0.9*	7.9 ± 1.7*	5.7 ± 1.6	6.3 ± 0.9	28.0 ± 2.9	55.5 ± 7.9	9.5 ± 1.3*

Las muestras de sangre para las cuantificaciones hormonales fueron extraídas entre las 9:00 y 11:00 horas. Los resultados se presentan en promedios ± ES. Las cifras entre paréntesis indican el número de sujetos.

\* Significativamente mayor que en el grupo de normozoospermicos ( $p < 0.005$ ).

\*\* Significativamente mayor que en el grupo de oligozoospermicos ( $p < 0.0001$ ).



**Figura 3.** Respuesta del estradiol a la administración de la GCh en sujetos normozoospermicos y en pacientes oligozoospermicos

2,000 UI de GCh se administraron im a 11 hombres normozoospermicos y a 15 pacientes oligozoospermicos. Los niveles séricos del estradiol se cuantificaron previamente (basal) y cada 24 horas hasta las 96 h después de la administración de la GCh. Los valores basales se consideraron como el 100%. Los resultados se presentan en  $X \pm ES$ .

\* Significativamente mayor que los oligozoospermicos ( $p < 0.005$ ) al mismo tiempo.

### 3. Respuesta del estradiol a la estimulación con la GCh.

En los sujetos controles la mayor respuesta esteroideogénica a la GCh, expresada en términos de concentración de estradiol sérico, ocurrió a las 24 h, a diferencia de la testosterona, que como se indicó anteriormente, se detectó a las 48 h; mientras que en los oligozoospermicos se observó una tendencia a una mayor respuesta de estradiol a las 48 h. Sin embargo, los porcentajes de respuestas obtenidos en todos los tiempos no fueron diferentes desde el punto de vista estadístico. Como se observa en la figura 3, el porcentaje de respuesta del estradiol en el grupo de normozoospermicos fue significativamente superior ( $p < 0.0005$ ) que el alcanzado por los oligozoospermicos a las 24 h.

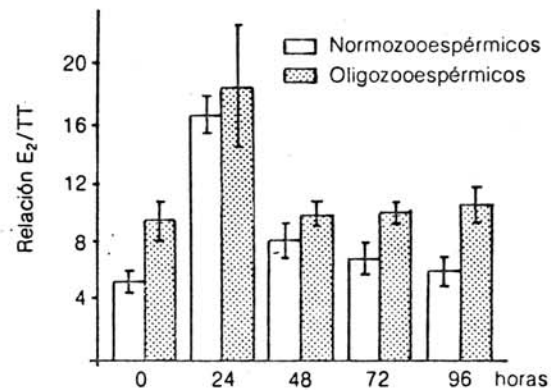
4. Efecto de la administración de la GCh sobre la relación  $E_2/TT$ . La relación  $E_2/TT$  fue más alta a las 24 h en los dos grupos y cayó a las 48 h, alcanzando valores similares a los basales a las 96 h. En los oligozoospermicos a las 72 y 96 h después del estímulo con la GCh, la relación  $E_2/TT$  se mantuvo más alta que en los

normozoospermicos ( $p < 0.025$  y  $p < 0.01$  respectivamente) (Figura 4).

## DISCUSION

Los niveles hormonales basales de LH, FSH, PRL,  $T^5$  y  $E_2$  en los sujetos normozoospermicos se encontraron dentro de los límites normales. En los pacientes catalogados como oligozoospermicos, según criterios establecidos,<sup>2</sup> los niveles séricos basales de las gonadotropinas hipofisarias estuvieron elevados, mientras que la concentración sérica de la testosterona total fue baja, aun cuando su disminución no fue significativa. Este patrón hormonal correspondería a una falla gonadal primaria,<sup>22</sup> posiblemente debida a una alteración funcional de las células de Leydig. Por otro lado, estos pacientes mostraron niveles séricos de estradiol similares a los observados en los sujetos normozoospermicos, tal como ha sido reportado por otros investigadores.<sup>23</sup>

Los cambios en los niveles séricos de los esteroides gonadales después de la estimulación con GCh en los sujetos normozoospermicos están de acuerdo con lo observado previamente en nuestro laboratorio<sup>11, 12</sup> y por otros investigadores.<sup>13, 14, 15, 16</sup> Es decir, una elevación máxima de la testosterona entre las 48 y 96 horas



**Figura 4.** Efecto de la administración de la GCh sobre la relación  $E_2/TT$  en sujetos normozoospermicos y en pacientes oligozoospermicos

2,000 UI de GCh se administraron im a 11 hombres normozoospermicos y a 15 pacientes oligozoospermicos. Los niveles séricos de los esteroides gonadales se cuantificaron previamente y cada 24 horas hasta las 96 h después de la administración de la GCh. La relación  $E_2/TT$  fue calculada en todos los tiempos estudiados. Los resultados se presentan en  $X \pm ES$ .

\* Significativamente mayor que los normozoospermicos: basal ( $p < 0.05$ ), 72 horas ( $p < 0.005$ ) y a las 96 horas ( $p < 0.01$ ).

después de la estimulación con GCh precedida por un aumento de estradiol, el cual generalmente ocurre a las 24 horas. Este aumento de estradiol podría ser consecuencia de un primer efecto estimulador del GCh sobre el sistema aromatasa como ha sido descrito por varios investigadores,<sup>24</sup> lo cual desencadenaría una serie de eventos bioquímicos, tal como la inhibición de la actividad de la 17-20 desmolasa y de la 17 hidroxilasa,<sup>25,26</sup> enzimas implicadas en la síntesis de la testosterona. Una vez disminuidos los niveles de estradiol, desaparecería el bloqueo inducido por este esteroide (lesiones enzimáticas), lo cual, combinado con el cúmulo de precursores androgénicos y al efecto estimulador de la GCh sobre otras enzimas involucradas en la esteroidogénesis, llevaría al aumento de la testosterona.<sup>27</sup>

Contrario a lo esperado, de acuerdo al patrón basal observado en los pacientes oligozoospermicos, en relación con los niveles de gonadotropinas hipofisarias y testosterona, la respuesta de la testosterona a la GCh fue similar a la observada en los normozoospermicos. Esto estaría en contra de una falla primaria de las células de Leydig y explicaría los valores basales normales de la testosterona libre en estos pacientes. Por lo tanto es posible que los niveles séricos bajos de la testosterona total, sean debidos a una disminución de la concentración plasmática de la proteína transportadora de andrógenos.

El hallazgo en los pacientes oligozoospermicos de una LH sérica alta, acompañada de niveles séricos normales de testosterona libre, indica que la retroalimentación negativa de la testosterona sobre la LH se ejercería a través de mecanismos más complejos. Una posibilidad sería que en estos pacientes la hipófisis libere LH con una calidad biológica disminuida, aun cuando sus propiedades inmunológicas permanezcan inalteradas. Este hecho ha sido descrito en hombres con ciertos estados hipogonadales,<sup>28, 29</sup> así como en hombres normales de edad avanzada.<sup>30</sup> La disminución de la actividad biológica no sólo se ha reportado para la LH sino también para otras hormonas tal como la hormona estimulante del tiroides (TSH).<sup>31</sup>

El patrón de respuesta del estradiol observado en nuestros pacientes oligozoospermicos con respecto a los normozoospermicos, caracterizado por un retardo y magnitud reducida de la misma, esto último descrito en estudios previos,<sup>32</sup> sugiere una falla en el sistema enzimático responsable de la aromatización de la testosterona a estradiol en las células de Leydig de estos pacientes. Es posible que esta falla también exista a nivel central. A este respecto se ha postulado que la acción de la testosterona a nivel central es mediada a través de su aromatización a estradiol.<sup>33</sup> Entonces podría plantearse, que el aumento basal de LH sea debido en parte a un defecto en la aromatización de la testosterona. Esta alteración en la transformación de la testosterona a estradiol, contribuiría al aumento de la LH, bien por una disminución del efecto de retroali-

mentación negativa de la testosterona sobre la liberación de esta gonadotropina, o porque el estradiol sea indispensable para la producción de una LH biológicamente activa. En relación con esto último, ha sido reportado que la castración disminuye la actividad biológica de la LH tanto en ratas hembras como en los machos.<sup>29</sup>

Es necesaria otra consideración adicional en los pacientes oligozoospermicos, en quienes se encontraron niveles plasmáticos normales de testosterona libre, lo cual no asegura niveles normales a nivel intratubular. A este respecto ha sido planteada la necesidad de altas concentraciones intratesticulares de testosterona para garantizar una espermatogénesis normal.<sup>34, 35</sup> La baja disponibilidad de testosterona intratesticular podría ser expresión de una falla funcional de las células de Sertoli, alterándose de esa manera la síntesis de inhibina con disminución de la retroalimentación negativa ejercida normalmente por este péptido sobre la secreción de FSH, lo cual explicaría el aumento de esta gonadotropina en estos pacientes, tal como ha sido reportado por otros investigadores.<sup>36</sup> Se ha postulado que la magnitud del incremento de FSH en pacientes hipogonadales primarios esta relacionada con el daño tubular,<sup>5</sup> hecho que ha permitido utilizar la concentración sérica de FSH como medida para evaluar a este tipo de pacientes.<sup>37</sup>

Usualmente se ha utilizado la GCh para medir la función esteroidogénica testicular, utilizando varios esquemas en cuanto a la dosis y vías de administración;<sup>11, 13, 14, 15, 16</sup> sin embargo, una dosis única de 2,000 UI administrada por vía intramuscular, tal es el esquema seguido en este trabajo, ha resultado suficiente para valorar el estado funcional de las células de Lydig. Además, enfatizamos sobre la respuesta de la testosterona a la GCh, la cual fue similar tanto en los oligozoospermicos como en los controles normales. En cambio, la respuesta al estradiol 24 horas después de la estimulación, fue menor en los pacientes oligozoospermicos. Más aún, el incremento mayor de ese esteroide se observó a las 48 h y no a las 24 h como ocurre en los normales. Por lo tanto es probable que la cuantificación del estradiol en suero, antes y 24 h después de administrar 2,000 UI de GCh, podría servir para evaluar la función esteroidogénica de una manera útil y práctica (sólo dos muestras) en el estudio de este tipo de pacientes.

En conclusión, nuestros resultados orientan hacia un problema en la aromatización de la testosterona a estradiol en pacientes oligozoospermicos.

## REFERENCIAS

1. Abyholm T: Azoospermia and oligozoospermia. Etiology and clinical findings. Arch Androl 10: 57, 1983.
2. Bernhard W: Medical treatment of idiopathic normogonadotropic oligo-zoospermia. Int J Androl, Suppl. 5: 135, 1982.

3. Steinberger E: The etiology and pathophysiology of testicular dysfunction in man. *Fertil Steril*, 29: 481, 1978.
4. Girgis S, Abdalla M, Ibrahim A, Ibrahim I, Osman, M Byad M, Tawadros G: FSH, LH, E<sub>2</sub>, and T in semen and serum in patients with idiopathic oligozoospermia. *Arch Androl*, 7: 293, 1981.
5. Papadimas J, Mantalenakis S: Hormone profile in infertile men. *Arch Androl*, 11: 73, 1983.
6. Wu F, Swanston I, Baird D: Raised plasma oestrogens in infertile men with elevated levels of FSH. *Clin Endocr*, 16: 39, 1982.
7. Aitken J, Best F, Richardson D, Djahanbakhch O, Templeton A, Lees M: An analysis of semen quality and sperm function in cases of oligozoospermia. *Fertil Steril*, 38: 705, 1982.
8. Rodríguez L, Weiss D, Smith K, Steinberger E: Suggestion of abnormal testicular steroidogenesis in some oligospermic men. *Acta Endocrinol* 87: 400, 1978.
9. Smlas A, Pieters G, Kloppenborg P, Lozekoot D, Benraad T: Lack of a biphasic steroids response to single human chorionic gonadotropin administration in patients with isolated gonadotropin deficiency. *J Clin Endocr Metab* 50: 879, 1980.
10. Son-Berg A, Hammar M, Kjessler B: Analysis of steroid conversion *in vitro* by testicular tissue as a means of selection of infertile males for gonadotrophic substitution therapy. *Int J Androl*, 6: 12, 1983.
11. Marín de López G, Vilchez MJA, Sosa de Sutil M, Bishop W: Niveles plasmáticos de prolactina, hCG y esteroidogénesis testicular. *Acta Cient Vziana*, 33 (Suppl. 1): 197, 1982 (Abs.).
12. Marín de López G, Vilchez MJA, Bishop W: Disminución de la función esteroidogénica testicular con la edad. *Acta Cient Vziana*, 35 (Suppl. 1): 150, 1985 (Abs.).
13. Martikainen H, Huhtaniemi I, Lukkarinen O, Vihko R: Rapid and slow response of human testicular steroidogenesis to hCG by measurements of steroids in spermatic and peripheral vein blood. *J Steroid Biochem*, 16: 287, 1982.
14. Padrón R: Respuesta testicular a diferentes dosis de gonadotropina coriónica humana en hombres normales. *Rev Invest Clin (Mex)*, 37: 17, 1985.
15. Sáez J, Forest M: Kinetics of human chorionic gonadotropin-induced steroidogenesis response of the human testis. I. Plasma testosterone: implications for human chorionic gonadotropin stimulation test. *J Clin Endocr Metab*, 49: 278, 1979.
16. Smals A, Pieters G, Drayer J, Benraad T, Kloppenborg P: Leydig cell responsiveness to single and repeated human chorionic gonadotropin administration. *J Clin Endocr Metab*, 49: 12, 1979.
17. Glass A, Vigersky R: Leydig cell function in idiopathic oligozoospermia. *Fertil Steril*, 34: 144, 1980.
18. Glass A, Vigersky R: Testicular reserve of testosterone precursors in primary testicular. *Fertil Steril*, 38: 92, 1982.
19. Nieschlag E, Wickings E, Mauss J: Endocrine testicular function *in vivo* and *in vitro* in fertile men. *Acta Endocrinol*, 90: 544, 1979.
20. Bremmer W, Vitiello M, Prinz P: Loss of circadian rhythmicity in blood testosterone levels with aging in normal men. *J Clin Endocr Metab*, 56: 1278, 1983.
21. Vanzyl L: Oligozoospermia. Present status? *Arch Androl*, 17: 115, 1986.
22. Swerdloff R, Overstreet J, Sokol R, Rajfer J: Infertilidad in the male. *Ann Int Med* 103: 906, 1985.
23. Pierrepont C, Jenkins B, Wilson D, Phillips M, Cow J: An examination of blood steroid and gonadotropin concentrations in relation to fertility status and testicular function in men. *Fertil Steril*, 38: 465, 1982.
24. Payne A, Kelch R, Musich S, Halpern M: Intratesticular site of aromatization in the human. *J Clin Endocr Metab*, 42: 1081, 1976.
25. Bilinska B: The effect of estradiol on enzymatic activity and androgen secretion in Leydig cells *in vitro*. *Andrologia*, 18: 427, 1986.
26. Ellinwood W, Hess D, Roselli Ch, Spies H, Resko J: Inhibition of aromatization stimulates luteinizing hormone and testosterone secretion in adult males rhesus monkeys. *J Clin Endocr Metab* 59: 1088, 1984.
27. Matsumoto A, Paulsen C, Hopper B, Rebar R, Bremmer W: Human chorionic gonadotropin and testicular function: stimulation of testosterone, testosterone precursor, and sperm production despite high estradiol levels. *J Clin Endocr Metab* 56: 720, 1984.
28. Axelrod L, Neer R, Kliman B: Hypogonadism in a male with immunologically inactive luteinizing hormone: An exception to a venerable rule. *J Clin Endocr Metab*, 48: 279, 1979.
29. Ucer U, Spengler M: Comparison of the biological and immunological activities of serum luteinizing hormone and follicle stimulating hormone in infertile males. *Andrologia*, 16: 559, 1984.
30. Warner B, Dufau M, Santen R: Effects of aging and illness on the pituitary testicular axis in men: Qualitative as well as quantitative changes in luteinizing hormone. *J Clin Endocr Metab*, 60: 263, 1985.
31. Illing R, Krawczynska T, Torresani T, Prader A: Elevated plasma TSH and hypothyroidism in children with hypothalamic hypopituitarism. *J Clin Endocr Metab*, 41: 722, 1975.
32. Padrón R: Respuesta testicular a la gonadotropina coriónica humana en pacientes infértiles atendiendo al patrón histiológico testicular. *Rev Invest Clin (Mex)*, 37: 109, 1985.
33. Schleicher G, Stumpf W, Drews U: Sites of aromatization of <sup>3</sup>H-testosterone in the forebrain of normal and androgen receptor deficient (Tfm) mice. *Acta Endocrinol*, 111: 91, 1980.
34. Boucher D, Grizar G, Hermabessiere J, Gaillard G, Pays J: Pituitary gonadal function in infertile men with varicocele. *Andrologia*, 15: 78, 1983.
35. Sharpe R: Intratesticular factors controlling testicular function. *Biol Reprod*, 30: 29, 1984.
36. Bruno B, Francavilla S, Properzi G, Martini M, Fabbrini A: Hormonal and seminal parameters in infertile men. *Andrologia*, 18: 595, 1986.
37. Jequier A, Smylie M: Serum FSH levels in asymptomatic, azoospermic men. *Andrologia*, 14: 390, 1982.

Este proyecto (M-266) fue financiado por el CDCHT, ULA.