

Wpływ L-karnityny i acetylo-L-karnityny na płodność mężczyzn

The influence of L-carnitine and acetylo-L-carnitine on male fertility

Kornelia Zaręba, Grzegorz Jakiel

I Klinika Położnictwa i Ginekologii CMKP, Warszawa

Streszczenie

Podstawowe doniesienia ostatnich lat wskazują, że główne przyczyny męskiej niepłodności stanowią: stres oksydacyjny, apoptoza plemników oraz fragmentacja DNA. Około 80% przyczyn niepłodności wiąże się ze stresem oksydacyjnym i zmniejszonym poziomem zdolności antyoksydacyjnej plemników. Agarwal A. wprowadził w 2019 roku pojęcie *Male Oxidative Stress Infertility (MOSI)* jako dość powszechny mechanizm zaburzeń płodności męskiej. Laboratoryjnym wykładnikiem stresu oksydacyjnego jest przesunięcie punktu równowagi oksydo-redukcyjnej, ocenianego wieloma metodami. Obecnie najbardziej istotną klinicznie metodą wydaje się ORP (*Oxidation-reduction potential*). L-karnityna (LC, *L-carnitine*) odgrywa główną rolę w transporcie i tworzeniu estrów długołańcuchowych kwasów tłuszczowych biorących udział w procesach energetycznych (β -oksydacji). Oksydacja lipidów stanowi główne źródło energii dla plemników. Działalność antyoksydacyjna L-karnityny polega na wymiataniu wolnych rodników i pochodnych nadtlenu wodoru, a tym samym blokowaniu peroksydacji lipidów. Podaż L-karnityny z acetylo-L-karnityną (ALC, *acetylo-L-carnitine*) stanowi optymalne zestawienie suplementów celem poprawy jakości nasienia. Badania Micica i wsp. oraz Busseto i wsp. wskazują, że po 3 i 6 miesiącach stosowania preparatu z L-karnityną i acetylo-L-karnityną poprawiły się zasadniczo: gęstość plemników, ruch postępowy, ruchliwość oraz liczba żywych plemników. Indeks fragmentacji DNA plemników (DFI, *DNA fragmentation index*) obniżył się istotnie już po 3 miesiącach terapii z dalszą tendencją spadkową po kolejnych 3 miesiącach. W związku z ograniczonymi możliwościami leczenia przyczynowego zaburzeń płodności męskiej słuszną alternatywą wydaje się substytucja związków o działaniu antyoksydacyjnym u subpłodnych mężczyzn w wieku reprodukcyjnym z potwierdzonym stresem oksydacyjnym plemników.

Słowa kluczowe: niepłodność męska; jakość nasienia; L-karnityna; acetylo-L-karnityna; antyoksydanty

Gin. Perinat. Prakt. 2020; 5, 3: 143–148

WSTĘP

Wśród par dotkniętych niepłodnością czynnikiem męski jest równie częstą przyczyną braku koncepcji jak czynnik żeński (50%) [1], niektóre nowsze doniesienia wskazują nawet na przewagę czynnika męskiego [2], dotyczy to szczególnie Bliskiego Wschodu, Europy Środkowej i Ameryki Łacińskiej.

Przyczyny niepłodności męskiej w 40–60% pozostają nieznanne. W literaturze nazywane są idiopatyczną oligoasthenoteratozoospermia (OAT) [3]. Termin OAT obejmuje zespół parametrów takich jak: obniżenie gęstości plemników w nasieniu ($< 15 \times 10^6/\text{ml}$), zmniejszona

ruchliwość plemników (ruch postępowy $< 32\%$, całkowita liczba ruchomych plemników $< 40\%$), zmniejszenie odsetka plemników o prawidłowej budowie ($< 4\%$ o normalnej morfologii według kryteriów Światowej Organizacji Zdrowia z 2010 roku) [4].

ETIOPATOLOGIA NIEPŁODNOŚCI MĘSKIEJ

Rekomendacje *European Academy of Andrology* wskazują, że główne przyczyny OAT stanowią: stres oksydacyjny, apoptoza plemników oraz zaburzenia kondensacji DNA. Około 80% przyczyn męskiej niepłodności idiopatycznej wiąże się ze stresem oksydacyjnym

i zmniejszonym poziomem zdolności antyoksydacyjnej plemników. Agarwal A. i wsp. (2019) podają, że nawet tam, gdzie przyczyna może być znana, mechanizm niepłodności w 30–40% polega na stresie oksydacyjnym [5]. Autorzy tworzą termin *Male Oxidative Stress Infertility* (MOSI). Stres oksydacyjny pojawia się w chwili, gdy produkcja reaktywnych form tlenu (ROS, *reactive oxygen species*) przekracza naturalną zdolność obrony antyoksydacyjnej, powodując w konsekwencji rozpad komórek [6]. Reaktywne formy tlenu generowane są przez plemniki oraz leukocyty znajdujące się w nasieniu i powodują niepłodność w dwóch mechanizmach. Pierwszym jest niszczenie błony komórkowej poprzez peroksydację jej lipidów, zmniejszenie ruchliwości plemników i zdolności do fuzji z oocytą. Drugim jest wpływ ROS na zmiany w obrębie DNA – dochodzi do zmiany znaczenia szlaków DNA poprzez zmniejszenie pakingu chromatyny i fragmentację DNA. Zwiększone stężenie ROS może być spowodowane czynnikami środowiskowymi, takimi jak wysoka temperatura, fale elektromagnetyczne, zanieczyszczenie powietrza, insektycydy, spożywanie alkoholu, otyłość i nieprawidłowe odżywianie [7]. Uszkodzenia DNA związane są ze zmniejszoną płodnością i zwiększoną częstością spontanicznych poronień oraz gorszą jakością zarodków [8]. Uważa się, że oznaczanie fragmentacji DNA jest jednym z predyktorów płodności i istotnym parametrem prognostycznym w technikach wspomaganego rozrodu [9]. Błona komórkowa jest zbudowana z wielu poziomów wielonienasyconych kwasów tłuszczowych PUFAs (*Polyunsaturated fatty acids*), które zwiększają jej elastyczność, czyniąc ją wrażliwą na atak ROS. Peroksydacja kwasów tłuszczowych może zmniejszyć integralność błony komórkowej, powodując zmniejszenie ruchomości plemników, a tym samym zmniejszyć płodność.

Utrzymanie homeostazy w układzie oksydoredukcyjnym zawdzięczamy utrzymaniu równowagi pomiędzy produkcją ROS oraz antyoksydantów w organizmie. Wyróżniamy antyoksydanty pochodzenia egzogenne i endogenne. Endogenne antyoksydanty to głównie antyoksydanty enzymatyczne, takie jak katalazy, dysmutazy, peroksydazy glutationowe. Antyoksydanty egzogenne mają w większości charakter nieenzymatyczny i są czerpane z diety. Należy w tym miejscu wymienić L-karnitynę, witaminę E, witaminę A, witaminę C oraz karotenoidy [10].

CHARAKTERYSTYKA L-KARNITYNY I ACETYLO-L-KARNITYNY

L-karnityna (LC, *L-carnitine*), czyli kwas 3-aminomasłowy jest naturalnie występującą substancją rozpuszczalną w wodzie, niezbędną w procesach bioenergetycznych. Występuje w czerwonym mięsie oraz produktach mlecznych. Odgrywa główną rolę w powstawaniu estrów dłu-

gołańcuchowych kwasów tłuszczowych biorących udział w procesach energetycznych (β -oksydacji), ich form aktywnych i ich transporcie w matrix mitochondrialnym [11]. Oksydacja lipidów stanowi główne źródło energii dla plemników i ma miejsce głównie w mitochondriach. Karnityny są także niezbędnym składnikiem dojrzenia plemników. Działalność antyoksydacyjna L-karnityny polega na wymiataniu wolnych rodników i pochodnych nadtlenu wodoru, a tym samym blokowaniu peroksydacji lipidów. Wykazano, że L-karnityna blokuje także programowaną śmierć komórki mediowaną przez układ FAS-FAS ligand oraz Kaspazy 3, 7 i 8 [12]. Acetylo-L-karnityna (ALC, *acetylo-L-carnitine*) powstaje dzięki enzymowi transferazie acetylo-L-karnityny, która moduluje wewnątrzkomórkowe i mitochondrialne stężenie koenzymu A (CoA, *coenzyme A*) i acetyl-CoA [13]. Chroni mitochondria przed toksynami powstającymi w mechanizmie metabolizmu komórkowego, stabilizuje błonę komórkową oraz wzmacnia czynność antyapoptotyczną [14, 15]. Zwiększa także ekspresję enzymów antyoksydacyjnych. Badania naukowe dowodzą, że do prawidłowego funkcjonowania organizmu dzienna podaż L-karnityny powinna wynosić 8–11 mg. Około 98% L-karnityny magazynowane jest w mięśniach szkieletowych i sercu. W wątrobie znajduje się 1–6%, a w płynie zewnątrzkomórkowym 0–6% [13]. L-karnityna wchłaniana przez komórki najądrza jest uwalniana do światła najądrza i nabłonkowej części nasieniowodów. L-karnityna znajdująca się w najądrzu przedostaje się z osocza drogą aktywnego transportu przez komórki nabłonka najądrza. Drogą transportu biernego (dyfuzją) może gromadzić się także w plemnikach. Stężenie L-karnityny w świetle najądrza oraz w komórkach plemników jest około 2000 razy wyższe niż w krążącej krwi. Odgrywa tym samym ważną rolę w dojrzeniu, metabolizmie i nabywaniu zdolności ruchu plemników [16]. Najądrze odgrywa kluczową rolę w dojrzeniu plemników – tutaj plemniki nabywają zdolności ruchu i zdolności do zapłodnienia. W badaniach klinicznych udowodniono dodatnią korelację pomiędzy stężeniem karnityny a liczbą plemników oraz ich ruchliwością [16]. W badaniu obserwacyjnym z 2018 roku wykazano, że stężenie wolnej L-karnityny w nasieniu u mężczyzn ze stwierdzoną niepłodnością jest niższe niż w grupie kontrolnej [17]. Udowodniono także silnie pozytywną korelację pomiędzy stężeniem L-karnityny a liczbą plemników, ich ruchliwością oraz morfologią u mężczyzn ze stwierdzoną niepłodnością [17]. Stężenie L-karnityny w ejakulacie może być także parametrem funkcjonowania najądrza. Wyniki badań wykazały zmniejszenie jej stężenia u mężczyzn ze stwierdzonym zapaleniem w układzie urogenitalnym – zwłaszcza w zapaleniu najądrza [18]. Stan zapalny powoduje nadprodukcję reaktywnych form tlenu przez leukocyty i plemniki, nasilając tym samym stres oksydacyjny.

FORMY LECZENIA NIEPŁODNOŚCI MĘSKIEJ

Terapią objawową w sytuacji stwierdzenia przesunięcia równowagi oksydo-redukcyjnej w kierunku stresu tlenowego jest stosowanie antyoksydantów. Jest to bardzo różnorodna grupa substancji mająca w większości status suplementu diety, co dodatkowo utrudnia ocenę skuteczności ich działania. W bazie Cochrane Showell i wsp. uwzględnili 48 randomizowanych prac z łącznym udziałem 4179 pacjentów. Użyto w nich bardzo różnych preparatów, w części punktem końcowym badań była ciąża, w części obraz nasienia po leczeniu. Ogólny wniosek z metaanalizy wskazywał na korzystny efekt leczenia tą grupą preparatów [iloraz szans (OR, *odds ratio*) 4,85 w stosunku do placebo przy $p = 0,0008$] [19].

Podjmując leczenie antyoksydantami należy wyściowo ustalić, czy mamy do czynienia ze stresem tlenowym nasienia. Grupa niepłodnych mężczyzn z wyraźnym stresem oksydacyjnym liczy ponad 80% leczonych, ale jednak nie obejmuje wszystkich niepłodnych lub subpłodnych mężczyzn. Istnieje także pojęcie stresu redukcyjnego i podanie antyoksydantów pacjentom z tej grupy najprawdopodobniej pogorszy płodność, a często także parametry spermiogramu. Wydaje się, że ocena równowagi oksydoredukcyjnej przed podaniem leków z tej grupy jest niezbędna.

Podaż L-karnityny z acetylo-L-karnityną stanowi optymalne postępowanie objawowe na rzecz poprawy jakości nasienia, a tym samym zwiększenia płodności męskiej. W badaniu przeprowadzonym przez Enzo Vicari oceniono zastosowanie 1 g L-karnityny i 0,5 g acetylo-L-karnityny podawanych dwa razy dziennie jako leczenie uzupełniające w przypadku zapalenia najądrzy u mężczyzn ze stwierdzoną niepłodnością. Najlepsze efekty uzyskano u pacjentów leczonych pierwotnie antybiotykiem i niesterydowymi preparatami przeciwzapalnymi 14 dni w miesiącu przez 3 kolejne miesiące oraz następnie stosując suplementację L-karnityną i acetylo-L-karnityną. Uzyskano tym sposobem poprawę ruchliwości i liczby żywych plemników [20]. W 2005 roku Gorolla i wsp. powiązali skuteczność leczenia karnitynami ze stężeniem selenoenzymu – peroksydazy fosfolipidowego wodorotlenku glutationu (PHGPx, *phospholipid hydroperoxide glutathione peroxidase*) [21]. W opublikowanych przez nich badaniach prawidłowy stężenie tego enzymu było warunkiem skutecznego działania karnityny na poprawę ruchu plemników. Jednocześnie Lenzi i wsp. udowodnili, że wysoki stężenie karnityny wiąże się z wyższą gęstością plemników, wyższą ruchliwością i ruchem postępowym [22, 23].

Burzliwy rozwój technik wspomaganego rozrodu, a szczególnie docytoplazmatyczna iniekcja plemnika (ICSI, *intracytoplasmic sperm injection*), zahamował na wiele lat rozwój metod leczenia zarówno oligoasthenozoospermii,

jak i całej niepłodności czy subpłodności męskiej. Posługiwano się argumentem o stracie czasu reprodukcyjnego wobec wysokiej efektywności metod wspomaganego rozrodu niezależnej od stanu użytego nasienia. Czas i kolejne badania zweryfikowały te przekonania. Wiadomo, że zwłaszcza wysoka fragmentacja DNA plemników i stres oksydacyjny niekorzystnie wpływają nie tylko na odsetek ciąż spontanicznych, ale także na wyniki ICSI [24, 25]. Jednak dopiero w drugiej dekadzie XXI wieku opublikowano szereg badań oceniających skuteczność leczenia preparatami karnityny, przeprowadzonych z zachowaniem zasad dobrej praktyki klinicznej (GCP, *good clinical practise*).

Badania Busseto i wsp. oparto na strategii klinicznej zakładającej zwiększenie metabolizmu plemnika przebiegającego z uwolnieniem energii, zmniejszeniu destrukcyjnej roli wolnych rodników tlenowych i poprawie procesów komórkowych związanych z formowaniem i dojrzewaniem plemników. L-karnityna i acetylo-L-karnityna odgrywają istotną rolę w metabolizmie plemnika [26]. Badanie kliniczne oceniało jakość plemników po suplementacji mężczyzn z OAT kompleksowym preparatem zawierającym obydwie karnityny oraz zespół witamin i mikroelementów, a także odsetek ciąż uzyskanych w obu grupach. Badanie było randomizowane z podwójnie ślepą próbą kontrolowaną placebo. Punktem końcowym była jakość nasienia, którą oceniano przed podjęciem leczenia, po 3 miesiącach i po 6 miesiącach. Dodatkowym czynnikiem było występowanie lub brak występowania żyłaków powrózka nasiennego. Po terapii nastąpiła istotna statystycznie poprawa gęstości plemników (vs placebo) zarówno w grupie z żyłakami powrózka nasiennego, jak i w grupie bez. Nie stwierdzono wpływu leczenia na objętość ejakulatu. Odsetek plemników ruchomych, istotnie statystycznie, wzrósł w grupie leczonej, ale w porównaniu z dynamiką w grupie placebo nie osiągnięto istotności. Istotnie za to wzrósł odsetek plemników poruszających się ruchem postępowym. Leczenie nie zmieniło istotnie odsetka nieprawidłowych morfologicznie plemników. Zanotowano 5-krotnie wyższą liczbę ciąż wśród partnerek mężczyzn otrzymujących Proxeed Plus w stosunku do grupy otrzymującej placebo.

W pracy Busseto i wsp. opublikowanej 2 lata później, będącej analizą „post hoc” tego samego materiału, przeprowadzono dodatkowe analizy dotyczące wieku i wskaźnika masy ciała (BMI, *body mass index*) mężczyzn biorących udział w badaniu. Jest to pierwsza publikacja analizująca wpływ, jaki może mieć wiek i masa ciała mężczyzny przyjmującego suplementy wspierające płodność na parametry nasienia [27]. Badacze spodziewali się silnego, korzystnego efektu suplementacji u starszych i otyłych pacjentów z powodu stresu oksydacyjnego typowego dla tych warunków. Teza ta nie znalazła potwierdzenia. Znaczącą ($p = 0,0272$) różnicę w skuteczności

suplementacji zaobserwowano dla całkowitej ruchliwości plemników u pacjentów z żyłakami powrózka nasiennego i BMI poniżej 25. W tej samej grupie również ruchliwość progresywna była istotnie wyższa ($p = 0,0159$). Oceniając całkowitą liczbę plemników, zarówno w podgrupie o BMI poniżej 25, jak i w grupie z żyłakami o BMI poniżej 25 i w wieku poniżej 35 lat, stwierdzono różnicę statystyczną (odpowiednio $p = 0,0066$ i $p = 0,0078$). Badanie to sugeruje, że suplementacja Proxeed Plus jest bardziej skuteczna u mężczyzn z żyłakami powrózka nasiennego młodszymi niż 35 lat i z prawidłową masą ciała ($BMI < 25$). Autorzy nie zdecydowali się oceniać ORP i fragmentacji DNA plemników ze względu na metodologiczne trudności w rekrutacji do grupy badanej i ostrożnie wskazują na młodych i szczupłych mężczyzn jako grupę docelową suplementacji. Dobre wyniki osiągane wśród mężczyzn z żyłakami powrózka mogą pośrednio wskazywać na korzystny wpływ Proxeedu na efekty stresu oksydacyjnego. Kizilay i Altay w 2018 roku przeanalizowali działanie karnityn skojarzonych z mikroelementami jako uzupełniające leczenie po operacjach usunięcia żyłaków powrózka nasiennego [28]. Grupa chorych pooperacyjnych została zrandomizowana do grupy otrzymującej karnityny i placebo przez 6 miesięcy. We wszystkich badanych parametrach (nie uwzględniono fragmentacji DNA plemników) preparat karnityny z mikroelementami uzyskał istotną statystycznie przewagę. Dotyczyło to także odsetka plemników z prawidłową morfologią (jest to jedyna publikacja wskazująca na istotną poprawę w tym względzie). Analizowano również odsetek ciężych klinicznych, gdzie różnica na korzyść grupy leczonej (29% vs 17,9%) osiągnęła istotność statystyczną. Można zatem uznać, że preparat karnityn i mikroelementów jest dedykowany szczególnie mężczyznom dotkniętym żyłakami powrózka nasiennego. Do problemu fragmentacji DNA plemników i aktywności alfa glukozydazy w nasieniu odnieśli się Micic i wsp. w pracy prezentowanej w programie ESHRE w 2019 roku [29]. Grupę subpłodnych mężczyzn w wieku poniżej 50. roku życia zrandomizowano na otrzymujących preparat L-karnityny i acetylo-L-karnityny (2:1), a także mikroelementy, witaminy i antyoksydanty (skład odpowiadający Proxeed Plus) przez 6 miesięcy (po 2-miesięcznym okresie *wash-out*) lub placebo. Stwierdzono istotny wzrost odsetka plemników w ruchu postępowym, wzrost aktywności alfa glukozydazy oraz zmniejszenie fragmentacji DNA plemników. Dodatkowo zanotowano dodatnią korelację pomiędzy odsetkiem plemników w ruchu postępowym a aktywnością alfa glukozydazy, co jest przyczynkiem do wyjaśnienia mechanizmów zaburzeń ruchu.

W badaniu oceniającym wpływ suplementacji preparatem Proxeed Plus (1,000 g LC, 0,5 g ALC) na parametry nasienia u mężczyzn ze stwierdzoną OAT wykazano znaczną poprawę jakości nasienia już po

3 miesiącach terapii [30]. Randomizowane, prospektywne badanie z podwójnie ślepą próbą kontrolowaną placebo przeprowadzone wśród 175 mężczyzn otrzymujących Proxeed Plus lub placebo przez 6 miesięcy wykazało, że po 6 miesiącach stosowania suplementu zasadniczo poprawiła się objętość ejakulatu, ruch postępowy oraz liczba żywych plemników ($p < 0,001$) [30]. Po 6 miesiącach stosowania statystycznie wzrósł o ponad 20% odsetek plemników o ruchu postępowym. Indeks fragmentacji DNA plemników obniżył się istotnie ($p < 0,001$) już po 3 miesiącach terapii z dalszą tendencją spadkową po kolejnych 3 miesiącach. Średni spadek DFI wyniósł 21% przez okres terapii i zmiana miała charakter statystycznie istotny. Analiza regresji logistycznej w przeprowadzonym badaniu wykazała, że DFI stanowi niezależny czynnik ruchliwości plemników ($OR = 1,106$; $p = 0,034$). Ważnym rezultatem badań grupy Micica była ocena zmian stężenia karnityny w plazmie nasienia. Dotychczasowe badania miały charakter opisu stanu i dowiodły korelacji pomiędzy odsetkiem plemników w ruchu postępowym a stężeniem karnityny. Micic i wsp. udowodnili skuteczność terapeutyczną użytego preparatu, uzyskując istotny wzrost stężenia karnityny w nasieniu pod wpływem preparatu podawanego doustnie. Oznacza to prawidłową biodostępność i związek przyczynowo-skutkowy pomiędzy podawaniem preparatu a korzystnymi zmianami nasienia. Przeprowadzono także analizę stężenia alfa glukozydazy w plazmie nasienia, potwierdzając wzrost w okresie leczenia. Zastosowana wieloczynnikowa regresja wskazała na zależności pomiędzy stężeniem alfa glukozydazy a odsetkiem plemników w ruchu progresywnym.

W 2019 roku na łamach „Urology” ukazała się metaanaliza zespołu amerykańskich urologów analizujących działanie składowych popularnych na rynku suplementów poprawiających męską płodność, sygnowana równorzędnie przez Kachakulla i wsp. [31]. Przeanalizowano 17 preparatów dostępnych w amerykańskich sklepach. Autorzy wskazują na fakt, że jedynie 17% składników użytych w tych preparatach posiada naukową podstawę korzystnego wpływu na męską płodność. Są to L-karnityna, witamina E, witamina C, koenzym Q10 i cynk. Przeprowadzono metaanalizę 90 składników suplementów męskiej płodności [31]. Pięcioma najczęściej stosowanymi składnikami były: witamina E, kwas foliowy, cynk, witamina C i selen, natomiast 5 składników z najlepszymi dowodami skuteczności to L-karnityna, witamina E, witamina C, koenzym Q10 i cynk. Autorzy wnioskują w pracach, że wielu producentów suplementów męskiej płodności twierdzi, że ich wyroby poprawiają płodność; jednak te produkty są rzadko badane klinicznie, a skuteczność pozostaje niesprawdzona. Dotyczy to nie tylko całych preparatów, ale także ich licznych składników. Autorzy postulują zale-

canie pacjentom wyłącznie preparatów o potwierdzonej badaniami skuteczności.

WNIOSKI

Styl życia i narażenie na czynniki szkodliwe prowadzące do wzrostu ROS i nasilenia procesów stresu oksydacyjnego prowadzą do zaburzeń płodności męskiej. Jednym ze sposobów leczenia jest postępowanie objawowe przywracające prawidłową równowagę oksydoredukcyjną nasienia. Obok znanych od dawna substancji o potencjale wymiatającym wolne rodniki, takich jak cynk i selen, do głównych substancji poprawiających równowagę oksydoredukcyjną

należą L-karnityna i acetylo-L-karnityna. Wydaje się, że w przypadku suplementacji najlepszą proporcją pomiędzy nimi jest stosunek 2:1. Istnieje wiele dowodów naukowych, że suplementacja karnityn w połączeniu z witaminami (wit. C, wit. B12, kwas foliowy), mikroelementami (cynk, selen) i koenzymem Q10 wpływa na poprawę jakości nasienia już po 3 miesiącach terapii. Jednym z najlepiej przebadanych preparatów o tym składzie jest Proxeed Plus.

Konflikt interesów: Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

ARTYKUŁ SPONSOROWANY przez firmę Alfasigma.

Abstract

The key reports on male infertility published over the past few years indicated the following factors to be the underlying reasons: oxidative stress, sperm apoptosis and DNA fragmentation. About 80% of infertility causes are associated with oxidative stress and the reduced level of sperm antioxidant capacity. In 2019 Agarwal A. introduced the term Male Oxidative Stress Infertility (MOSI) to explain a common mechanism of male fertility disorders. The shift of the oxidation-reduction potential is a laboratory finding which indicates oxidative stress. It may be assessed with numerous methods. Currently, ORP (*Oxidation-reduction potential seems*) to be the most clinically significant method. L-carnitine (LC) plays a major role in the transport and formation of long-chain fatty acid esters which participate in energy processes (β -oxidation). Lipid oxidation is the main energy source for sperms. L-carnitine antioxidant action involves the scavenging of free radicals and hydrogen peroxide derivatives, which inhibits lipid peroxidation. The supplementation of L-carnitine and acetylo-L-carnitine (ALC) is optimal for the improvement of semen quality. Micic et al. and Busseto et al. conducted research in which a preparation with L-carnitine and acetylo-L-carnitine was used for 3 and 6 months. As a result the following parameters significantly improved: sperm count, total and progressive motility, and the number of live sperms. Sperm DNA fragmentation index (DFI) significantly decreased after 3 months of treatment with the subsequent decreasing tendency after the next 3 months. Due to the limited possibility of conducting the causal treatment of male fertility disorders it seems justified to substitute antioxidant compounds in subfertile men of reproductive age in whom sperm oxidative stress was confirmed.

Key words: male infertility; semen quality; L-carnitine; acetylo-L-carnitine; antioxidants

Gin. Perinat. Prakt. 2020; 5, 3: 143–148

Piśmiennictwo

1. Thonneau P, Marchand S, Tallec A, et al. Incidence and main causes of infertility in a resident population (1 850 000) of three French regions (1988–1989)*. *Human Reproduction*. 1991; 6(6): 811–816, doi: [10.1093/oxfordjournals.humrep.a137433](https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.humrep.a137433).
2. Agarwal A, Mulgund A, Hamada A, et al. A unique view on male infertility around the globe. *Reprod Biol Endocrinol*. 2015; 13: 37, doi: [10.1186/s12958-015-0032-1](https://doi.org/10.1186/s12958-015-0032-1), indexed in Pubmed: [25928197](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25928197/).
3. Gabrielsen JS, Tanrikut C. Chronic exposures and male fertility: the impacts of environment, diet, and drug use on spermatogenesis. *Andrology*. 2016; 4(4): 648–661, doi: [10.1111/andr.12198](https://doi.org/10.1111/andr.12198).
4. Cooper T, Noonan E, Eckardstein Sv, et al. World Health Organization reference values for human semen characteristics*†. *Human Reproduction Update*. 2009; 16(3): 231–245, doi: [10.1093/humupd/dmp048](https://doi.org/10.1093/humupd/dmp048).
5. Agarwal A, Panner Selvam MK, Samanta L, et al. Effect of Antioxidant Supplementation on the Sperm Proteome of Idiopathic Infertile Men. *Antioxidants (Basel)*. 2019; 8(10), doi: [10.3390/antiox8100488](https://doi.org/10.3390/antiox8100488), indexed in Pubmed: [31623114](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31623114/).
6. Tremellen K. Oxidative stress and male infertility—a clinical perspective. *Human Reproduction Update*. 2008; 14(3): 243–258, doi: [10.1093/humupd/dmn004](https://doi.org/10.1093/humupd/dmn004).

7. Aitken R, Lulijs GDe. Origins and consequences of DNA damage in male germ cells. *Reproductive BioMedicine Online*. 2007; 14(6): 727–733, doi: [10.1016/s1472-6483\(10\)60676-1](https://doi.org/10.1016/s1472-6483(10)60676-1).
8. Lewis S, Aitken RJ, Conner S, et al. The impact of sperm DNA damage in assisted conception and beyond: recent advances in diagnosis and treatment. *Reproductive BioMedicine Online*. 2013; 27(4): 325–337, doi: [10.1016/j.rbmo.2013.06.014](https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2013.06.014).
9. Agarwal A, Majzoub A, Esteves SC, et al. Clinical utility of sperm DNA fragmentation testing: practice recommendations based on clinical scenarios. *Transl Androl Urol*. 2016; 5(6): 935–950, doi: [10.21037/tau.2016.10.03](https://doi.org/10.21037/tau.2016.10.03), indexed in Pubmed: 28078226.
10. Adewoyin M, Ibrahim M, Roszaman R, et al. Male Infertility: The Effect of Natural Antioxidants and Phytocompounds on Seminal Oxidative Stress. *Diseases*. 2017; 5(1), doi: [10.3390/diseases5010009](https://doi.org/10.3390/diseases5010009), indexed in Pubmed: 28933362.
11. Agarwal A, Said T. Carnitines and male infertility. *Reproductive BioMedicine Online*. 2004; 8(4): 376–384, doi: [10.1016/s1472-6483\(10\)60920-0](https://doi.org/10.1016/s1472-6483(10)60920-0).
12. Mutomba M, Yuan H, Konyavko M, et al. Regulation of the activity of caspases by L-carnitine and palmitoylcarnitine. *FEBS Letters*. 2000; 478(1-2): 19–25, doi: [10.1016/s0014-5793\(00\)01817-2](https://doi.org/10.1016/s0014-5793(00)01817-2).
13. Lenzi A, Lombardo F, Gandini L, et al. [Metabolism and action of L-carnitine: its possible role in sperm tail function]. *Arch Ital Urol Nefrol Androl*. 1992; 64(2): 187–196, indexed in Pubmed: 1509274.
14. Abdelrazik H, Sharma R, Mahfouz R, et al. L-Carnitine decreases DNA damage and improves the in vitro blastocyst development rate in mouse embryos. *Fertility and Sterility*. 2009; 91(2): 589–596, doi: [10.1016/j.fertnstert.2007.11.067](https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2007.11.067).
15. Ge P, Cui Y, Liu F, et al. Effect of L-carnitine and/or L-acetyl-carnitine in nutrition treatment for male infertility: a systematic review. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2007; 16 Suppl 1(1): 383–390, indexed in Pubmed: 17392136.
16. Mongioi L, Calogero AE, Vicari E, et al. The role of carnitine in male infertility. *Andrology*. 2016; 4(5): 800–807, doi: [10.1111/andr.12191](https://doi.org/10.1111/andr.12191), indexed in Pubmed: 27152678.
17. Haseen AS. D., Ahsan S., Iqbal T., Ahmed Burney S.I. Relationship of seminal free L-Carnitine with functional spermatozoal characteristics: Results from an observational study conducted in a tertiary care hospital of Karachi, Pakistan. *J Pak Med Assoc*. 2017; 67(2): 280–284S.
18. COOPER TG, WEIDNER W, NIESCHLAG E. The influence of inflammation of the human male genital tract on secretion of the seminal markers α -glucosidase, glycerophosphocholine, carnitine, fructose and citric acid. *International Journal of Andrology*. 1990; 13(5): 329–336, doi: [10.1111/j.1365-2605.1990.tb01040.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2605.1990.tb01040.x).
19. Showell M, Mackenzie-Proctor R, Brown J, et al. Antioxidants for male subfertility. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2014, doi: [10.1002/14651858.cd007411.pub3](https://doi.org/10.1002/14651858.cd007411.pub3).
20. Vicari E, Rubino C, De Palma A, et al. [Antioxidant therapeutic efficiency after the use of carnitine in infertile patients with bacterial or non bacterial prostatitis-epididymitis]. *Arch Ital Urol Androl*. 2001; 73(1): 15–25, indexed in Pubmed: 11505809.
21. Garolla A, Maiorino M, Roverato A, et al. Oral carnitine supplementation increases sperm motility in asthenozoospermic men with normal sperm phospholipid hydroperoxide glutathione peroxidase levels. *Fertility and Sterility*. 2005; 83(2): 355–361, doi: [10.1016/j.fertnstert.2004.10.010](https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2004.10.010).
22. Lenzi A, Lombardo F, Sgrò P, et al. Use of carnitine therapy in selected cases of male factor infertility: a double-blind crossover trial. *Fertil Steril*. 2003; 79(2): 292–300, doi: [10.1016/s0015-0282\(02\)04679-4](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(02)04679-4), indexed in Pubmed: 12568837.
23. Lenzi A, Sgrò P, Salacone P, et al. A placebo-controlled double-blind randomized trial of the use of combined L-carnitine and L-acetyl-carnitine treatment in men with asthenozoospermia. *Fertility and Sterility*. 2004; 81(6): 1578–1584, doi: [10.1016/j.fertnstert.2003.10.034](https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2003.10.034).
24. Simon L, Proutski I, Stevenson M, et al. Sperm DNA damage has a negative association with live-birth rates after IVF. *Reprod Biomed Online*. 2013; 26(1): 68–78, doi: [10.1016/j.rbmo.2012.09.019](https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2012.09.019), indexed in Pubmed: 23200202.
25. Zhao J, Zhang Q, Wang Y, et al. Whether sperm deoxyribonucleic acid fragmentation has an effect on pregnancy and miscarriage after in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection: a systematic review and meta-analysis. *Fertility and Sterility*. 2014; 102(4): 998–1005.e8, doi: [10.1016/j.fertnstert.2014.06.033](https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2014.06.033).
26. Busetto GM, Agarwal A, Virmani A, et al. Effect of metabolic and antioxidant supplementation on sperm parameters in oligo-astheno-teratozoospermia, with and without varicocele: A double-blind placebo-controlled study. *Andrologia*. 2018; 50(3), doi: [10.1111/and.12927](https://doi.org/10.1111/and.12927), indexed in Pubmed: 29315686.
27. Busetto G, Giudice FD, Virmani A, et al. Body mass index and age correlate with antioxidant supplementation effects on sperm quality: Post hoc analyses from a double-blind placebo-controlled trial. *Andrologia*. 2020; 52(3), doi: [10.1111/and.13523](https://doi.org/10.1111/and.13523).
28. Kızılay F, Altay B. Evaluation of the effects of antioxidant treatment on sperm parameters and pregnancy rates in infertile patients after varicocelelectomy: a randomized controlled trial. *International Journal of Impotence Research*. 2019; 31(6): 424–431, doi: [10.1038/s41443-018-0109-4](https://doi.org/10.1038/s41443-018-0109-4).
29. Micic S, Lalaic N, Djordjevic D, et al. Sperm DNA fragmentation index (DFI) and alpha-glucosidase are good predictors for prognosis of sperm motility in oligoasthenozoospermic men, treated with carnitine and essential nutrients. *Human Reproduction*. 2019; 34(1): 038S.
30. Micic S, Lalic N, Djordjevic D, et al. Double-blind, randomised, placebo-controlled trial on the effect of L-carnitine and L-acetyl-carnitine on sperm parameters in men with idiopathic oligoasthenozoospermia. *Andrologia*. 2019; 51(6): e13267, doi: [10.1111/and.13267](https://doi.org/10.1111/and.13267).
31. Kuchakulla M, Soni Y, Patel P, et al. A Systematic Review and Evidence-based Analysis of Ingredients in Popular Male Fertility Supplements. *Urology*. 2020; 136: 133–141, doi: [10.1016/j.urolgy.2019.11.007](https://doi.org/10.1016/j.urolgy.2019.11.007), indexed in Pubmed: 31747549.