

LASKUS, Paulina, PRZERADZKI, Jakub, RZĄD, Katarzyna, BORYCKA, Aleksandra, KOTULSKA, Maria, POTOCKA, Zofia, LICHMAN, Martyna, LUBCZYŃSKA, Zuzanna & JĘDRZEJEWSKA, Barbara. L-carnitine supplementation in female infertility – is it working? *Journal of Education, Health and Sport.* 2023;36(1):11-20. eISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2023.36.01.001> <https://apcz.umk.pl/JEHS/article/view/43767> <https://zenodo.org/record/7991406>

The journal has had 40 points in Ministry of Education and Science of Poland parametric evaluation. Annex to the announcement of the Minister of Education and Science of December 21, 2021. No. 32343. Has a Journal's Unique Identifier: 201159. Scientific disciplines assigned: Physical Culture Sciences (Field of Medical sciences and health sciences); Health Sciences (Field of Medical Sciences and Health Sciences). Punkty Ministerialne z 2019 - aktualny rok 40 punktów. Załącznik do komunikatu Ministra Edukacji i Nauki z dnia 21 grudnia 2021 r. Lp. 32343. Posiada Unikatowy Identyfikator Czasopisma: 201159. Przynależność dyscypliny naukowej: Nauki o kulturze fizycznej (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu); Nauki o zdrowiu (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu). © The Authors 2023; This article is published with open access at Licensee Open Journal Systems of Nicolaus Copernicus University in Torun, Poland Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author (s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non commercial license Share alike. (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited. The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper. Received: 28.04.2023. Revised: 10.05.2023. Accepted: 31.05.2023. Published: 31.05.2023.

L-carnitine supplementation in female infertility – is it working?

Paulina Laskus¹, Jakub Przeradzki¹, Katarzyna Rząd¹, Aleksandra Borycka², Maria Kotulska², Zofia Potocka², Martyna Lichman³, Zuzanna Lubczyńska⁴, Barbara Jędrzejewska⁵

¹Międzyleski Szpital Specjalistyczny w Warszawie, ul. Bursztynowa 2, 04-749 Warsaw, Poland

²Państwowy Instytut Medyczny MSWiA w Warszawie, ul. Wołoska 137, 02-507 Warsaw, Poland

³Szpital Chirurgii Urazowej św. Anny, ul. Barska 16/20, 02-315 Warsaw, Poland

⁴Szpital Grochowski im. dr med. Rafała Masztaka, ul. Grenadierów 51/59, 04-073 Warsaw, Poland

⁵Powiatowe Centrum Zdrowia w Otwocku, ul. Stefana Batorego 44, 05-400 Otwock, Poland

Paulina Laskus palululina.pl@gmail.com ORCID: 0009-0006-6882-8797

Jakub Przeradzki kprzerad@o2.pl ORCID: 0009-0001-2941-6670

Katarzyna Rząd kasia.rzad@gmail.com ORCID: 0009-0000-3611-7479

Aleksandra Borycka aborycka1997@gmail.com ORCID: 0009-0002-5589-1827

Maria Kotulska marysia.kotulska1997@gmail.com ORCID: 0009-0003-9111-6745

Zofia Potocka zosia@potocka.eu ORCID: 0009-0008-7738-2795

Martyna Lichman martyna.lichman@gmail.com ORCID: 0009-0007-5473-4973

Zuzanna Lubczyńska zuzanna.smiech@gmail.com ORCID: 0000-0002-4860-2508

Barbara Jędrzejewska barbarajedrzejewska97@gmail.com ORCID: 0009-0002-2153-4311

Abstract

Introduction and objective:

Infertility is estimated to affect around 15% of couples in reproductive age. Due to delayed decision about childbearing and unhealthy lifestyle it is increasing problem in many western countries. For that reason, people seek out supplements to enhance their fertility. L-carnitine is primarily known as a supplement often used by athletes to enhance exercise performance, but some reports suggest that L-carnitine may also have a positive effect on sperm and oocytes quality. The aim of this study was to summarize the published reports about L-carnitine impact on female fertility.

Brief description of the state knowledge

The primary mechanism of action of L-carnitine involves its role in the transport of long-chain fatty acids into the mitochondria of cells, where they are then metabolized in a process called beta-oxidation to produce energy. L-carnitine also have antioxidant properties, helping to protect cells from oxidative stress. It has also been suggested to play a role in modulating signaling pathways involved in metabolism, inflammation, and cellular growth and differentiation. Due to wide range of possible mechanisms of action L-carnitine is considered as a potential supplement for fertility.

Summary

The presented literature review suggests that L-carnitine has a promising effect on improving female fertility, especially when it comes to clomiphene citrate-resistant patients with polycystic ovary syndrome and in vitro fertilization. However, further studies are needed to confirm its role and exclude possible side effects of its use before it is routinely recommended for this indication.

Key words: L-carnitine; fertility; acetyl L-carnitine; oocyte quality; in vitro fertilization;

Streszczenie

Wprowadzenie i cel pracy

Szacuje się, że niepłodność dotyka około 15% par w wieku rozrodczym. Ze względu na opóźnioną decyzję o posiadaniu potomstwa i niezdrowy tryb życia jest to narastający problem w wielu krajach zachodnich. Z tego powodu intensywnie poszukiwane są suplementy mające korzystny wpływ na płodność. L-karnityna znana jest przede wszystkim jako suplement często stosowany przez sportowców w celu zwiększenia wydajności wysiłkowej. Ponadto

niektóre badania donoszą, że L-karnityna może mieć również pozytywny wpływ na jakość spermy oraz komórek jajowych. Celem pracy było podsumowanie opublikowanych doniesień na temat wpływu L-karnityny na płodność kobiet.

Krótki opis stanu wiedzy

Podstawowy mechanizm działania L-karnityny polega na jej roli w transporcie długołańcuchowych kwasów tłuszczowych do mitochondriów komórek, gdzie są one następnie metabolizowane w procesie zwanym beta-oksydacją w celu wytworzenia energii. L-karnityna ma również właściwości przeciwutleniające, pomagając chronić komórki przed stresem oksydacyjnym. Sugerowano również, że odgrywa rolę w modulowaniu szlaków zaangażowanych w metabolizm, zapalenie oraz wzrost i różnicowanie komórek. Ze względu na szerokie spektrum możliwych mechanizmów działania L-karnityna jest również uważana za potencjalny suplement wspomagający płodność.

Podsumowanie

Z przedstawionego przeglądu piśmiennictwa wynika, że L-karnityna wykazuje obiecujący wpływ na poprawę płodności kobiet, szczególnie jeżeli chodzi o odporne na cytrynian klomifenu pacjentki z zespołem policystycznych jajników oraz zapłodnienie in vitro. Konieczne są jednak kolejne badania, aby potwierdzić jej rolę oraz wykluczyć możliwe skutki uboczne jej stosowania zanim będzie rutynowo rekomendowana w tym wskazaniu.

Słowa kluczowe: L-karnityna; płodność; acetyl L-karnityna; jakość komórek jajowych; zapłodnienie in-vitro

Wprowadzenie

Niepłodność definiuje się jako niemożność zajścia w ciążę pomimo regularnego współżycia bez użycia środków antykoncepcyjnych przez co najmniej 12 miesięcy i szacuje się, że dotyka około 15% par w wieku rozrodczym.[1] Ze względu na skalę zjawiska poszukiwane są suplementy zwiększające szansę na zapłodnienie. Jednym z najbardziej związanych z tematem rozrodczości jest L-karnityna (LK) oraz jej acetylowana forma acetyl L-karnityna (ALK). Obie substancje są często stosowane w celu poprawy wyników sportowych ze względu na ich wpływ na wzrost wydajności w trakcie ćwiczeń o wysokiej intensywności.[2] Mają także udowodnioną rolę w poprawianiu jakości męskiego nasienia poprzez wpływ na ruchliwość oraz kształt plemników, aczkolwiek dane naukowe co do ich wpływu na ilość plemników oraz wskaźnik ciąż są ograniczone.[3] Ponadto istnieją doniesienia, że obie karnityny działają jako przeciwutleniacze łagodząc skutki działania reaktywnych form tlenu oraz stresu oksydacyjnego wywołanego przez wolne rodniki.[4] Jako, że stres oksydacyjny

prawdopodobnie odgrywa rolę także w niepłodności żeńskiej przeprowadzono liczne badania z zastosowaniem L-karnityny w celu sprawdzenia jej wpływu na zdolności rozrodcze kobiet. Celem tej pracy jest przegląd literatury pod kątem potencjalnego mechanizmu działania LK oraz ALK na żeńskie komórki rozrodcze oraz podsumowanie wpływu LK oraz ALK na płodność kobiet.

Materiał i metody

Przeprowadziliśmy przegląd literatury poszukując terminów “L-karnityna i płodność”, “Acetyl L-karnityna i płodność”, “L-karnityna i jakość oocytów”, “Acetyl L-karnityna i jakość oocytów”, “L-karnityna i zapłodnienie in vitro”, “Acetyl L-karnityna i zapłodnienie in vitro” w bazie PubMed.

L-karnityna – co o niej wiemy?

L-karnityna to endogenna cząsteczka biorąca udział w metabolizmie kwasów tłuszczowych, biosyntetyzowana w organizmie człowieka przy użyciu aminokwasów: L-lizyny i L-metioniny. L-karnitynę można również znaleźć w wielu produktach spożywczych. Najlepszymi źródłami karnityny są czerwone mięso, ryby, drób i mleko. Zasadniczym działaniem L-karnityny jest transport długołańcuchowych kwasów tłuszczowych do macierzy mitochondrialnej, umożliwiając w ten sposób komórkom rozkładanie tłuszczu i uzyskiwanie z niego energii.[5]

Proponowane mechanizmy działania na komórki rozrodcze

L-karnityna pośredniczy w rozwoju oocytów i zarodków, najprawdopodobniej poprzez promowanie metabolizmu kwasów tłuszczowych, transport aktywowanych długołańcuchowych kwasów tłuszczowych do mitochondrium w celu β -oksydacji i co za tym idzie utrzymanie produkcji energii. Dodatkowo moduluje metabolizm glukozy poprzez stymulację kompleksu dehydrogenazy pirogronianowej i wzmacnianie aktywności enzymów łańcucha oddechowego.[6] Ponadto odgrywa rolę w antyoksydacji prawdopodobnie poprzez zwiększanie aktywności enzymów przeciwutleniających, poprawę funkcji mitochondriów lub poprawę obrotu fosfolipidów błony tłuszczowej i tym samym chroni komórki przed stresem oksydacyjnym.[7]

Wpływ na komórki ziarniste

Komórki ziarniste są ważne dla wspierania i odżywiania oocytów podczas rozwoju i dojrzewania pęcherzyków. Uszkodzenie komórek ziarnistych przez stres oksydacyjny może prowadzić do zmniejszenia odpowiedzi pęcherzyków na hormon folikulotropowy (FSH), co

przyspiesza starzenie się jajników i niekorzystnie wpływa na jakość oocytów i zarodków. W badaniu przeprowadzonym przez Xuening Li i pozostałych skupiono się na możliwym wpływie L-karnityny na uszkodzenia związane ze stresem oksydacyjnym i ekspresję receptora FSH (FSHR) w komórkach ziarnistych jajników. W niniejszym badaniu stres oksydacyjny indukowano *in vitro* w linii ludzkich komórek granulocytów jajnika (KGN) przez traktowanie ich nadtlaniem wodoru. Komórki KGN hodowano i podzielono na następujące cztery grupy: grupa kontrolna, komórki traktowane nadtlaniem wodoru oraz grupy hodowane z 40 i 80 $\mu\text{mol/l}$ L-karnityną przed traktowaniem nadtlaniem wodoru. W grupie z nadtlaniem wodoru komórki wykazywały piknozę jądrową oraz uszkodzenie mitochondriów. Ponadto w porównaniu z grupą kontrolną poziomy aldehydu malonowego, poziomy reaktywnych form tlenu i szybkość apoptozy zgodnie z cytometrią przepływową były znacznie zwiększone. W grupach otrzymujących przed potraktowaniem nadtlaniem wodoru L-karnitynę morfologia ich komórek i mitochondriów uległa poprawie, żywotność komórek i ekspresja FSHR były znacznie zwiększone, a uszkodzenia spowodowane stresem oksydacyjnym zostały zmniejszone w porównaniu do grupy z nadtlaniem wodoru. Wyniki tego pojedynczego badania sugerują, że L-karnityna może chronić komórki przed uszkodzeniem związanym ze stresem oksydacyjnym wywołanym przez nadtlenek wodoru, działać przeciwutleniająco, jednocześnie hamując apoptozę komórek ziarnistych i przyczyniać się do zachowania w nich ekspresji FSHR pod wpływem stresu oksydacyjnego i tym samym chronić komórki ziarniste poprawiając funkcje rozrodcze kobiet.[8]

Czynnościowy brak miesiączki pochodzenia podwzgórzowego (FHA)

Czynnościowy brak miesiączki podwzgórza (FHA) jest najczęstszą przyczyną wtórnego braku miesiączki u kobiet w wieku rozrodczym. FHA jest głównie spowodowany stresem, zmniejszonym spożyciem kalorii, nadmiernym wysiłkiem fizycznym lub ich kombinacją. Te fizyczne, psychologiczne i metaboliczne stresory powodują zaburzenie pulsacyjnego wydzielania hormonu uwalniającego gonadotropiny (GnRH), a następnie upośledzają funkcję osi podwzgórze-przysadka-jajnik.[9] Jednym z głównych problemów pacjentów z FHA jest hipoestrogenizm oraz brak wzrostu stężenia hormonu luteinizującego (LH) co prowadzi do upośledzenia dojrzewania pęcherzyków jajnikowych, braku owulacji i w konsekwencji niepłodności.[10]

Genazzani i pozostali badali skuteczność podawania acetylo-L-karnityny (ALK) pacjentkom dotkniętym brakiem miesiączki pochodzenia podwzgórzowego. Dwadzieścia cztery pacjentki dotknięte FHA wywołaną stresem podzielono na dwie grupy w zależności od poziomu LH w

osoczu: grupa A z małym stężeniem LH ($LH \leq 3$ mIU/ml; nr=16) i grupa B ze stężeniem LH w normie ($LH > 3$ mIU/ml; nr=8). Obu grupom po wyjściowej ocenie hormonalnej i zbadaniu pulsacji dla LH i FSH podawano ALK (1 g/dzień, doustnie) przez 16 tygodni. Po 16-tygodniach w grupie, której podawano ALK pacjenci z hipo-LH wykazywali istotny wzrost stężenia LH w osoczu (z $1,4 \pm 0,3$ do $3,1 \pm 0,5$ mIU/ml, $p < 0,01$) oraz wzrost amplitudy pulsu LH ($p < 0,001$). Nie zaobserwowano zmian w grupie normo-LH. Na podstawie tego badania wydaje się, że u pacjentek z hipo-LH dotkniętych brakiem miesiączki podwzgorza ALK może przeciwdziałać nieprawidłowościom wywołanym stresem.[11]

Zespół policystycznych jajników (PCOS)

Zespół policystycznych jajników (PCOS) jest częstą endokrynopatią wśród kobiet, charakteryzującą się zaburzeniami miesiączkowania, hiperandrogenizmem, zespołem metabolicznym oraz niepłodnością. Podłożem niepłodności w PCOS jest najczęściej brak owulacji. Leczeniem farmakologicznym pierwszego rzutu jest podanie cytrynianu klomifenu w celu wywołania owulacji.[12]

W badaniu Ismaila uczestniczyło sto siedemdziesiąt kobiet z PCOS, które były odporne na wywołanie owulacji za pomocą klomifenu. Kobiety zostały losowo przydzielone do dwóch grup: Grupa A (n=85), w której pacjentki otrzymywały 250 mg cytrynianu klomifenu od trzeciego do siódmego dnia cyklu plus L-karnitynę (LK) 3 g dziennie oraz Grupa B (n=85) otrzymywała 250 mg cytrynianu klomifenu z placebo. W grupie A uzyskano poprawę zarówno owulacji jak i skumulowanego odsetka ciąży (55 (64,4%) vs. 15 (17,4%) i 44 (51,5) % vs. 5 (5,8) %). Dodatkowo pacjentki z grupy z suplementacją L-karnityny uzyskały poprawę profilu lipidowego i wskaźnika masy ciała.[13]

W badaniu przeprowadzonym przez El-Sherkawy badano wpływ L-karnityny w połączeniu z metforminą na kobiety z PCOS odporne na cytrynian klomifenu. W randomizowanym, kontrolowanym badaniu klinicznym z podwójnie ślełą próbą otyłe kobiety odporne na cytrynian klomifenu zostały losowo przydzielone do grupy otrzymującej cytrynian klomifenu plus metforminę i L-karnitynę (n = 138) lub cytrynian klomifenu plus metforminę i placebo (n = 136). Badano odsetek ciąży klinicznych oraz zmiany w profilu hormonalnym i metabolicznym. Grupa cytrynianu klomifenu, L-karnityny i metforminy wykazała znaczną poprawę regularności miesiączki, wskaźnika owulacji i wskaźnika ciąży w porównaniu z grupą cytrynianu klomifenu plus metformina i placebo (29% vs. 9%, 34,7% vs. 11% i 28,2 % vs

6,6%, odpowiednio). Dodatkowo parametry hormonalne i metaboliczne uległy istotniejszej poprawie w grupie L-karnityny w porównaniu z grupą placebo.[14]

Z obu badań można wnioskować, że L-karnityna może poprawiać zdolności rozrodcze, insulinooporność i profil lipidowy u kobiet z PCOS opornych na kłomifen.

Zapłodnienie in-vitro

Płodność kobiet zmniejsza się wraz z wiekiem przez co technologia wspomaganego rozrodu stała się coraz bardziej popularna i często konieczna wśród par późno decydujących się na potomstwo [15].

Kitano i pozostali analizowali wpływ doustnej suplementacji L-karnityną na jakość zarodków i potencjał implantacyjny. Do badania włączono łącznie 214 pacjentek. Wszystkie były poddane wcześniej zapłodnieniu in vitro z transferem zarodków (IVF-ET) i nie udało im się zająć w ciążę. Następnie podawano im L-karnitynę średnio przez 82 dni i ponownie poddano IVF-ET. Nie było znaczących różnic w całkowitej liczbie pobranych oocytów, ich dojrzewaniu i wskaźniku zapłodnienia w cyklach po podaniu L-karnityny w porównaniu z poprzednimi cyklami. Pierwotne parametry nasienia partnerów płci męskiej również były zbliżone. Jednak podawanie L-karnityny znacznie poprawiło odsetek zarodków nadających się do przeniesienia (L-karnityna w porównaniu z kontrolą: 66,9 w porównaniu z 60%), morfologicznie dobrej jakości zarodków (53,7 w porównaniu z 46,4%) i morfologicznie dobrej jakości blastocysty (21,2 vs 11,4%). Jakość zarodków w 3. i 5. dobie po inseminacji także uległa poprawie ($p < 0,05$) w cyklach po podaniu L-karnityny w porównaniu z poprzednimi cyklami. Podsumowując, doustne podawanie L-karnityny pacjentkom poddającym się zabiegowi IVF poprawiło kompetencje rozwojowe ich oocytów po inseminacji.[16]

Niepowodzenie implantacji jest jednym z głównych problemów we wspomaganym rozrodzie człowieka, na który nie ma wpływu selekcja zdrowych zarodków czy optymalne przygotowanie endometrium macicy. Jako że interakcja zarodka z endometrium zależy od połączeń komórkowych, zbadano, czy zarodki mysie rosnące in vitro wykazują podobne wzorce cząsteczek adhezyjnych do zarodków rosnących in vivo. W tym zakresie badano ekspresję i dystrybucję aVb3 w zygotach i zarodkach w stadium dwukomórkowym. Wyniki pokazały, że tylko zarodki rosnące in vivo wykazywały specyficzną spolaryzowaną dystrybucję aVb3, co wskazuje na ich potencjalną pomyślną interakcję z endometrium. L-karnitynę dodano do pożywki hodowlanej. Wizualizacja wpływu L-karnityny przy użyciu

obrazowania mikroskopowego generacji trzeciej harmonicznej wykazała obniżone poziomy kropelek lipidów w zarodkach w stadium dwukomórkowym, co koreluje z aktywnym stanem energetycznym rosnących zarodków. Zatem wnioskowano, że zastosowanie LK do pożywki hodowlanej może pomóc zarodkom w stanie przedimplantacyjnym w uzyskaniu ekspresji i dystrybucji aVb3 podobnej do warunków rozwoju *in vivo*. [17]

Kim i pozostali jako pierwsi zbadali czy suplementacja LK w pożywce hodowlanej ma korzystny wpływ na rozwój zarodków oraz wyniki kliniczne zapłodnienia *in-vitro* u ludzi. W tym celu retrospektywnie przeanalizowali dokumentację medyczną pacjentów poddawanych zabiegom zapłodnienia *in vitro* od stycznia do maja 2017 roku. Po przeprowadzeniu analizy statystycznej stwierdzono, że w grupie z LK było znacznie więcej dobrej jakości zarodków w dniach 2, 3 i 5 niż w grupie kontrolnej. Wyniki kliniczne, takie jak implantacja, ciąża kliniczna i odsetek ciąż w toku, były również wyższe w grupie LK niż w grupie kontrolnej. [18]

Wnioski

Na podstawie podsumowania informacji z różnych prac badawczych można wnioskować, że L-karnityna i/lub acetyl L-karnityna ma obiecujący wpływ na płodność kobiet. Obie substancje w wyżej przytoczonych badaniach poprawiają lub przywracają funkcje rozrodcze u kobiet borykających się z problemem niepłodności oraz skutecznie wspomagają proces zapłodnienia metodą *in vitro*. Przypuszczalny mechanizm działania polega na bezpośrednim wpływie tych substancji na oocyt poprzez eliminację wolnych rodników i zapobieganie uszkodzeniom oksydacyjnym, pośrednio wpływają poprzez oś podwzgórze-przysadka-jajniki regulując poziom hormonów w surowicy oraz prawdopodobnie zwiększają kompetencje implantacyjne zarodka. Jednak konieczne jest przeprowadzenie większej ilości badań, aby potwierdzić pozytywną rolę L-karnityny oraz wykluczyć możliwe skutki uboczne jej stosowania zanim będzie rutynowo rekomendowana w tym wskazaniu.

Bibliografia

1. Bala, R., Singh, V., Rajender, S. *et al.* Environment, Lifestyle, and Female Infertility. *Reprod. Sci.* **28**, 617–638 (2021)
2. Mielgo-Ayuso J, Pietrantonio L, Viribay A, Calleja-González J, González-Bernal J, Fernández-Lázaro D. Effect of Acute and Chronic Oral l-Carnitine Supplementation on

- Exercise Performance Based on the Exercise Intensity: A Systematic Review. *Nutrients*. 2021 Dec 3;13(12):4359. doi: 10.3390/nu13124359. PMID: 34959912; PMCID: PMC8704793.
3. Khaw SC, Wong ZZ, Anderson R, Martins da Silva S. l-carnitine and l-acetylcarnitine supplementation for idiopathic male infertility. *Reprod Fertil*. 2020 Dec 23;1(1):67-81. doi: 10.1530/RAF-20-0037. PMID: 35128424; PMCID: PMC8812460.
 4. Dokmeci D. Oxidative stress, male infertility and the role of carnitines. *Folia Med (Plovdiv)*. 2005;47:26–30.
 5. Pekala J, Patkowska-Sokoła B, Bodkowski R, Jamroz D, Nowakowski P, Lochyński S, Librowski T. L-carnitine--metabolic functions and meaning in humans life. *Curr Drug Metab*. 2011 Sep;12(7):667-78. doi: 10.2174/138920011796504536. PMID: 21561431.
 6. Li J, Liu L, Weng J, Yin TL, Yang J, Feng HL. Biological roles of l-carnitine in oocyte and early embryo development. *Mol Reprod Dev*. 2021 Oct;88(10):673-685. doi: 10.1002/mrd.23542. Epub 2021 Oct 7. PMID: 34618389.
 7. Arduini A, Mancinelli G, Radatti GL, Dottori S, Molajoni F, Ramsay RR. Role of carnitine and carnitine palmitoyltransferase as integral components of the pathway for membrane phospholipid fatty acid turnover in intact human erythrocytes. *J Biol Chem*. 1992 Jun 25;267(18):12673-81. PMID: 1618773.
 8. Li X, Wu X, Ma T, Zhang Y, Sun P, Qi D, Ma H. Protective effect of L- carnitine against oxidative stress injury in human ovarian granulosa cells. *Exp Ther Med*. 2023 Feb 23;25(4):161. doi: 10.3892/etm.2023.11860. PMID: 36936706; PMCID: PMC10015319.
 9. Meczekalski B, Niwczyk O, Bala G, Szeliga A. Stress, kisspeptin, and functional hypothalamic amenorrhea. *Curr Opin Pharmacol*. 2022 Dec;67:102288. doi: 10.1016/j.coph.2022.102288. Epub 2022 Sep 11. PMID: 36103784.
 10. Deligeoroglou E, Athanasopoulos N, Tsimaris P i wsp. Evaluation and management of adolescent amenorrhea. *Ann N Y Acad Sci* 2010; 1205: 23-32.
 11. Genazzani AD, Lanzoni C, Ricchieri F, Santagni S, Rattighieri E, Chierchia E, Monteleone P, Jasonni VM. Acetyl-L-carnitine (ALC) administration positively affects reproductive axis in hypogonadotropic women with functional hypothalamic amenorrhea. *J Endocrinol Invest*. 2011 Apr;34(4):287-91. doi: 10.1007/BF03347087. Epub 2010 Apr 22. PMID: 20414046.
 12. Melo AS, Ferriani RA, Navarro PA. Treatment of infertility in women with polycystic ovary syndrome: approach to clinical practice. *Clinics (Sao Paulo)*. 2015 Nov;70(11):765-9. doi: 10.6061/clinics/2015(11)09. PMID: 26602525; PMCID: PMC4642490.

13. Ismail AM, Hamed AH, Saso S, Thabet HH. Adding L-carnitine to clomiphene resistant PCOS women improves the quality of ovulation and the pregnancy rate. A randomized clinical trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2014 Sep;180:148-52. doi: 10.1016/j.ejogrb.2014.06.008. Epub 2014 Jun 23. PMID: 25015747.
14. El Sharkwy I, Sharaf El-Din M. l-Carnitine plus metformin in clomiphene-resistant obese PCOS women, reproductive and metabolic effects: a randomized clinical trial. *Gynecol Endocrinol.* 2019 Aug;35(8):701-705. doi: 10.1080/09513590.2019.1576622. Epub 2019 Feb 26. PMID: 30806102.
15. Huang L, Sauve R, Birkett N, et al. Maternal age and risk of stillbirth: a systematic review. *CMAJ* 2008;178:165–72.
16. Kitano Y, Hashimoto S, Matsumoto H, Yamochi T, Yamanaka M, Nakaoka Y, Fukuda A, Inoue M, Ikeda T, Morimoto Y. Oral administration of l-carnitine improves the clinical outcome of fertility in patients with IVF treatment. *Gynecol Endocrinol.* 2018 Aug;34(8):684-688. doi: 10.1080/09513590.2018.1431769. Epub 2018 Jan 29. PMID: 29378447.
17. Anyfantaki A, Kyvelidou C, Tsagkaraki M, Filippidis G, Fraidakis M, Zafiroopoulos A, Athanassakis I. Differential integrin expression in pre-implantation embryos developing under in vivo and in vitro conditions. *Reprod Biol.* 2018 Sep;18(3):212-217. doi: 10.1016/j.repbio.2018.07.006. Epub 2018 Aug 3. PMID: 30078498.
18. Kim MK, Park JK, Paek SK, Kim JW, Kwak IP, Lee HJ, Lyu SW, Lee WS. Effects and pregnancy outcomes of L-carnitine supplementation in culture media for human embryo development from in vitro fertilization. *J Obstet Gynaecol Res.* 2018 Nov;44(11):2059-2066. doi: 10.1111/jog.13763. Epub 2018 Aug 1. PMID: 30066982.