

남성불임의 내과적 치료 - Medical Treatment of Male Infertility -

문 기 학

영남대학교 의과대학 비뇨기과

남성불임의 내과적 치료에는 원인에 따른 특이적 치료 (specific treatment)와 과거력이나 신체검사, 호르몬 수치 등은 정상이나 정액검사에서 다양한 범위의 이상이 나타나며 그 원인을 알 수 없는 불임남성에게 이용되는 비특이적 경험적 약물요법 (Nonspecific empirical medical therapy)이 있다.

1. 특이적 치료 (Specific treatment)

1) 저성선자극호르몬성 성선기능저하증 (Hypogonadotropic hypogonadism)

선천성 저성선자극호르몬성 성선기능저하증은 Kallmann's syndrome과 관련이 있다. 원발성 호르몬 결핍은 시상하부의 성선자극호르몬분비호르몬 (gonadotropin releasing hormone, GnRH) 분비 기능부전이고 후천성 저성선자극호르몬성 성선기능저하증은 뇌하수체 종양, 생식선자극호르몬 결핍, 범뇌하수체저하증, 뇌하수체 손상 등에 의해 나타날 수 있다.

호르몬 결핍 치료는 외인성 성선자극호르몬 또는 성선자극 호르몬분비 호르몬 등의 투여로 치료하는데 대부분의 후천성 저성선자극호르몬성 성선기능저하증환자에서 2000 IU를 피하로 일주일에 세 번 주사시 hCG (human chorionic gonadotropin)가 spermatogenesis를 유도하기 시작한다. 하지만 선천성 저성선자극호르몬성 성선기능저하증환자는 spermatogenesis를 완전하게 유도하기 위해 대개 FSH (follicle stimulating hormon)를 추가 해주어야 하며, 정액밀도가 적절한 수준에 다다르면 FSH를 중단하고 hCG만으로 spermatogenesis를 유지한다. 성선자극호르몬분비호르몬은 간헐적인 피하주사나 박동성 주입 펌프를 이용하는데 치료가 궁극적으로 외인성 GnRH에 반응하는 온전한 뇌하수체 성선자극호르몬에 의존하기 때문에 뇌하수체의 기능은 보존되어 있어야 한다. Miyagawa 등은 저성선자극호르몬성 성선기능저하증에서 초기의 고환크기로 hCG/hMG 치료의 반응을 예측할 수 있다고 하였는데 4 ml 미만의 작은 고환용적의 환자에서는 단지 36%에만이 정자가 생성 되었고 4 ml 이상에서는 71%의 정자생성을 보고하였다. Anabolic-androgenic steroid를 남용하는 bodybuilder에서 종종 hypogonadism과 azoospermia가 유발되는데 이 경우 steroid를 중단하면 가역적인 효과를 나타낸다는 보고가 있으나, Menon은 anabolic steroids, testosterone cypionate, methandrostenolone 등을 사용한 경험이 있는 불임환자에서 1년 이상 steroid의 사용을 중지하였음에도 불구하고 지속되는 azoospermia는 hCG와 hMG의 사용이 효과적이라고 보고하였다. hCG/FSH 조합 치료에 적절한 반응을 하지 않는 환자에서 GnRH 치료가 효과적일 수 있고 통상 재조합 human FSH 치료 뒤에 hCG를 주고 치료에 반응이 없는 환자에게

GnRH 박동성 주입 펌프를 쓴다.

2) 갑상선기능저하증 (Hypothyroidism)

갑상선기능저하증은 남성불임 원인의 0.6%를 차지한다. 보통 환자는 정상적인 혈청 성선자극호르몬 수준을 보이고 prolactin과 testosterone은 높은 수준을 보인다. 정액검사는 oligoasthenospermia의 소견을 나타내며 갑상선호르몬의 보충으로 생식능력을 되찾을 수 있다. 한 보고에 의하면 잠재적인 갑상선기능저하증은 불임남성의 3% 정도를 차지하고 무증상 갑상선기능부전은 정자의 밀도, 운동성, 형태 등에는 영향을 미치지 않는다. 잠재적 갑상선기능저하증은 남성불임환자에서 유병률이 적고, 정액에 대해 영향을 거의 미치지 않으므로 불임의 검사에서 갑상선 기능의 선별검사는 필요하지 않다.

3) 고프로락틴혈증 (Hyperprolactinemia)

프로락틴은 뇌하수체의 GnRH 분비를 억제하는데 프로락틴 과다는 발기부전과 남성불임을 일으킨다. 고프로락틴혈증에서는 성선자극호르몬과 테스토스테론이 억제되고 프로락틴 수치가 올라간다. 원인으로서는 뇌하수체 종양, 스트레스, 간질환, phenothiazine이나 삼환계 항우울증제와 같은 중추신경계에 작용하는 약물복용 등이 있고 모든 고프로락틴혈증 환자에서는 뇌하수체 종양을 배제하기위해 뇌하수체 MRI를 촬영해야 한다. 치료는 근본적인 원인 치료가 중요하며 수술을 필요로 하는 거대선종이 아니면 대부분의 경우에서 약물요법으로 치료를 한다. 약물요법으로 bromocryptine이 많이 이용되는데 2.5~7.5 mg/day를 2회에서 4회 분복한다. Mancini 등은 9명의 고프로락틴혈증 환자에게 90일 동안 bromocryptine 치료를 실시한 결과, 혈중 프로락틴수치가 정상화되었고 6명의 oligospermia 환자 중 5명에서 정자 밀도가 상승되었다고 하였다. 최근에는 cabergoline이 고프로락틴혈증의 치료에 사용되는데 프로락틴 수치저하와 종양 크기를 줄이는데 bromocryptine 만큼 효과적이면서 부작용의 발현이 낮다는 장점이 있다.

4) 항정자항체 (Anti-sperm anti-body)

정액에서 고농도의 IgG와 IgA같은 항정자항체의 존재는 정자의 운동성과 수정능장애를 유발하여 불임의 원인이 된다. Corticosteroid는 항정자항체 형성억제에 가장 널리 쓰인 약물인데 저용량 장기요법 뿐 아니라 부인의 매 생리주기에 따라 1주일 정도의 약물을 투입하는 고용량 순환요법 (high-dose cyclical therapy)도 쓰인다. Chymotrypsin은 spermatozoa로부터 Fc portion을 제거하기 위해 사용되어 왔는데 정자의 운동성을 향상시키고 정자응집 (sperm agglutination)을 감소시킨다.

연구자에 따라 antibody titer, 정액지표, 임신률 등이 다른데 대부분의 연구에서 30~40%의 임신율을 보고하고 있다. 하지만 Haas 등은 이중맹검 위약 실험에서 임신율의 개선이 없음을 보고하였고 최근에는 부작용이 적은 ICSI가 널리 쓰이고 있다. 또한 스테로이드의 부작용인 기분장애, 당대사변화, 위궤양 악화, 고관절의 무균성 괴사 등에 유의하면서 치료를 해야 한다.

5) 난포자극호르몬 결핍 (Isolated follicle stimulating hormone deficiency)

FSH 결핍은 oligospermia나 azospermia를 일으킨다. 난포자극호르몬의 결핍은 남성화와 혈중 LH, testosterone치는 정상적인 것이 특징이다. 치료로서는 hMG (FSH+LH)나 재조합 human FSH의 투여가 쓰인다.

2. 비특이적 경험적 약물요법 (Nonspecific empirical medical therapy)

A. 호르몬요법

1) 남성호르몬 (Androgen)

시상하부 - 뇌하수체 - 생식선 축이 정상인 사람에서 남성호르몬의 투여는 hypogonadotropic hypogonadism, oligospermia나 azospermia를 일으킬 수 있음에도 불구하고 원인불명의 불임환자에게 남성호르몬 요법이 사용되어 왔다. 합성 5 α reduced testosterone인 Mesterolone은 남성불임 치료에 가장 널리 사용된 치료제이다. 세계보건기구 (WHO)에서 6개월간 mesterolone을 하루 75 mg, 100 mg 위약군 등으로 나누어 실험을 하였는데 임신률은 위약군에서는 11%, 75 mg 군에서 12%, 100 mg에서 19%로 나와 통계상 유의성은 없는 것으로 나타났다. O'Donovan와 Kamischke 등의 연구에서도 남성호르몬이 임신률에 의미 있는 영향을 미치지 않는다고 하였다. 지속적인 남성호르몬 투여는 간기능부전, 담즙 정체 황달, 여성형 유방 등 외에 정자형성에 필요한 고환내 testosterone의 수치를 낮추고 spermatogenesis를 억제하여 피임효과 (contraceptive effect)를 일으킨다. 따라서 지금까지 원인불명의 남성불임 환자에게 남성호르몬의 투여는 이론적 근거와 효과성이 입증된 바가 없다.

2) Testosterone rebound therapy

고농도의 testosterone을 투여하면 뇌하수체의 성선자극호르몬 분비기능이 억제되어 무정자증이 유발된다. 이때 정자형성 체계가 치료 전 보다 더 높은 수준으로 만회 (rebound)되기를 기대하며 남성호르몬 치료를 중지한다. 50 mg의 testosterone propionate를 주 3회 또는 200 mg의 testosterone enanthate를 주 1회씩 12~20주를 근주하고 6개월 뒤 정액검사를 한다. Chamy과 Gordon 등은 255명의 idiopathic oligospermia 환자를 testosterone rebound therapy를 한 결과 25%의 임신률과 52%에서 정자수의 개선을 보고하였다. 하지만 Wang 등은 (1983) 15명의 위약 실험에서 임신과 정액의 개선을 볼 수 없었다고 보고하면서 testosterone rebound therapy의 효과에 의의를 제기했다. 최근에는 부작용 등으로 인해 이 치료법은 거의 사용되지 않는다.

3) 성선자극호르몬 (Gonadotropin)

1960년대 초부터 idiopathic oligospermia 환자의 치료를 위해 hCG와 hMG가 쓰여 왔다. 연구자에 따라 다르지만 hCG는 22~69%에서 정액검사의 개선을 보였고 6~36%의 임신률을 보였으며, hCG/hMG는 평균임신률이 8~14%로 보고 되었다.

Foresta 등은 혈청 FSH와 inhibin B 수치가 정상인 idiopathic oligozoospermia 환자에게 재조합 human

FSH (100 IU/2 day)로 치료한 결과 고환에서 spermatogonia와 spermatocyte의 비율과 정액검사에서 정자농도가 증가하였다고 보고하였다. 하지만 이중맹검 위약 시험에서 gonadotropic 수치가 정상인 idiopathic orligoaspermia 환자에서 hCG/hMG 치료는 정액검사 개선이나 임신률의 증가를 보이지 않았다. 효능의 불확실성, 잦은 주사 (injection), 높은 비용 등으로 인해 호르몬 수치의 이상이 없는 환자에게서 성선자극호르몬 치료법은 권장되지 않는다.

4) GnRH (Gonadotropin releasing hormone)

외인성 hCG/hMG를 사용하지 않고도 GnRH를 사용하면 내인성 뇌하수체 성선자극호르몬 (endogenous pituitary gonadotropin)을 증가시킬 수 있다.

Aulitzky 등은 FSH의 상승이 있고 비정상적인 LH의 박동성 분비가 있는 14명의 특발성 불임환자에게 박동성 GnRH를 투여하였다. 이중 8명에서 정액검사상 정자밀도에 개선이 있었고 3명에서 임신이 가능하였다고 하였다. 하지만 Crottaz 등이 실시한 대조군 실험에서는 GnRH의 효과를 증명하는데 실패하였고 높은 비용과 불편함, 효능의 불확실성 등으로 인해 특발성 불임환자의 치료에 GnRH 투여가 추천되지는 않는다.

5) 항에스트로겐 (Antiestrogens)

항에스트로겐 제제는 경쟁적으로 뇌하수체와 시상하부에 있는 에스트로겐 수용체와 결합한다. 뇌하수체나 시상하부에 에스트로겐이 효과적으로 차단되면 GnRH, FSH, LH의 분비가 증가된다. 더욱이 중요한 효과는 Leydig cell을 자극하여 testosterone을 생성하고 정자생성을 촉진할 수 있다는 것이다.

(1) Clomiphene citrate

Clomiphene citrate는 구조적으로 diethylstilbestrol과 유사한 합성 비스테로이드성 항에스트로겐이다. 경구용으로 하루 25 mg이 가장 널리 쓰이는데 200 mg/day를 초과하면 정자형성을 억제할 수 있다. 치료 중 FSH, LH, testosterone이 상승하므로 호르몬 변화에 대한 주기적인 추적관찰이 필요하다. Check 등은 100명의 특발성 불임환자에게 clomiphene (25 mg/day)과 위약으로서 vitamin C (500 mg/day)를 투여한 결과, clomiphene을 투여한 환자에서 정자수와 운동성의 증가의 개선을 볼 수는 없었지만 임신율에 있어서 vitamin C 군 16%에 비해 clomiphene 군이 58%를 보여 의미 있는 개선이 있었다고 하였다. 이외에도 연구자에 따라 정자수와 운동성의 증가는 0~32%, 임신율은 9~22%로 다양하게 보고되고 있다. 하지만 WHO에서 실시한 190명을 대상으로 한 다기관 연구 (multicenter study)에서는 위약군에서 임신율이 12%, clomiphene 군에서 8%의 임신율을 보여 임신율 개선에 clomiphene이 효능이 없음을 보였다.

(2) Tamoxifen citrate

Tamoxifen citrate는 clomiphene과 유사한 작용기전을 가지는 항에스트로겐으로 clomiphene보다는 에스트로겐효과가 약하지만 남성불임 치료제로 쓰여 왔다.

Tamoxifen citrate는 하루 10~20 mg 경구 투여된다. 연구자에 따라 다양한 결과를 보였는데 임신율이 11~40%로 나타났으며 정자수 증가는 11~100%였으나 정자의 운동성 개선은 없었다. 항에스트로겐 치료는 비교적 저렴하고 안전한 경구용 약물이지만 특발성 남성불임에 대한 약물의 효용성에 대해서는 아직까지 논란이 있다. 특히 혈중 FSH가 상승되거나, 심각한 무정자증, 또는 고환 생검상 현저한 이상소견이 있는 환자에서는 항에스트로겐 치료의 효과가 미미한 것으로 알려졌다.

(3) Aromatase inhibitor

Testosterone과 estrogen 비율의 불균형은 spermatogenesis의 장애를 일으키는데 aromatase inhibitor은 testosterone이 estrogen으로 변환되는 것을 억제하여 LH와 FSH가 고환에서 spermatogenesis를 촉진시키는 작용을 한다. 치료제로서는 anastrozole, letrozole, testolactone 등이 있는데 Raman 등은 비정상적인 testosterone/estradiol 비율을 나타낸 불임환자에서 anastrozole, testolactone을 사용하여 정액농도의 상승과 운동성증가를 보고하였다. 두 제제 모두 비슷한 효과를 보였으나 Klinefelter syndrome에서는 testolactone이 더 효과적이었다.

B. 비호르몬성 치료 (Nonhormonal treatment)

1) Kallikreins

Kallikreins은 kininogen에 작용하여 생화학적으로 활성화된 kinin을 생성하는 proteinase인데 유럽과 일본에서 특발성 남성불임에 널리 쓰여져 왔다. Kallikrein-kinin system은 생식기관의 분비물에 존재하며 정자의 운동성과 정자형성을 자극하는 것으로 알려져 있다. Allikrein의 효과는 연구자에 따라 다양한데 Schill 등은 90명의 특발성 감정자증 (idiopathic oligospermia) 환자에게 kallikrein 치료를 한 결과 정자밀도, 운동성, 전진성 (forward progression)에서 의미 있는 개선을 있었고 38%의 임신율을 보였다고 보고했다. 또 O'Donovan 등은 다섯 편의 연구논문 분석에서 kallikrein 치료는 대조군과 비교 시 두배 이상의 임신율을 보이고 있다고 기술하였다. 하지만 Keck 등은 91명의 이중맹검 위약실험에서 kallikrein 치료가 정액검사지표 (semen parameter)와 임신율 모두에서 의미 있는 영향을 끼치지 못했음을 보고 했다. 그리고 Kamischke 등은 총 197명을 대상으로 한 이중맹검 위약실험을 분석한 연구에서 kallikrein 사용 후 임신율에 의미 있는 변화가 없었음을 지적하였다.

2) Pentoxifylline

Pentoxifylline은 phosphodiesterase inhibitor로서 고환의 미세순환 (microcirculation)을 개선시키고 cyclic AMP의 붕괴를 막아서 cellular glycolysis와 ATP 생성을 증가시킴으로서 정자의 운동성을 향상시킨다. 하루 1200 mg의 pentoxifylline을 사용할 경우 반수 이상에서 정자수의 증가가 있었고 17%의 임신률과 41%에서 운동성의 증가되었다는 보고가 있다.

3) Carnitine

최근까지의 연구에 의하면 정자수, 운동성, 성숙도는 부고환의 free carnitine 농도와 관계가 있으며, L-Carnitine과 acetylcarnitine은 미토콘드리아 내에서 아실기의 이동에 관여하여 정자의 에너지 대사에 중요한 인자로 작용하는 것으로 알려져 있다. L-carnitine과 acetylcarnitine은 oligoasthenospermia 환자에서 정자지표의 개선을 위한 약물로 이용되고 있는데, 약정자증과 같이 원인적 치료 약물 투여뿐만 아니라 수술요법이나 인공수정, 체외수정 등의 보조생식술의 보조적 약물요법으로 동시에 시행된다. 감정자증 환자에서 acetylcarnitine을 투여한 연구에서 정자의 운동성과 수정능을 향상시킨다고 보고되었고, Vitali 등은 정자의 운동성 뿐만 아니라 정자수가 20% 이상 증가되었으며, Costa 등은 17%에서 38%까지 정자의 운동성의 증가와 생존능의 비례적 증가를 보고했다. 최근의 연구에 의하면 asthenozoospermia 환자의 phospholipid hydroperoxide glutathione peroxidase (PHGPx)의 level에 따라 L-carnitine

의 효과도 달리 나타나는데 baseline PHGPx의 수치가 정상인 환자에서 약물 복용후 평균 정자 운동성 (mean sperm motility)의 개선을 보였다.

참고 문헌

1. Finkel DM, Phillips JL, Snyder PJ. Stimulation of spermatogenesis by gonadotropins in men with hypogonadotropic hypogonadism. *N Engl J Med* 1985; 313: 651.
2. Miyagawa Y, Tsujimura A, Matsumiya K, Takao T, Tohda A, Koga M, Takeyama M, Fujioka H, Takada S, Koide T, Okuyama. Outcome of gonadotropin therapy for male hypogonadotropic hypogonadism at university affiliated male infertility centers: a 30-year retrospective study. *J Urol* 2005 Jun;173(6): 2072-5.
3. Menon DK. Successful treatment of anabolic steroid-induced azoospermia with human chorionic gonadotropin and human menopausal gonadotropin. *Fertil Steril* 2003 Jun;79 Suppl 3: 1659-61.
4. Blumenfeld Z, Makler A, Frisch L, et al. Induction of spermatogenesis and fertility in hypogonadotropic azoospermic men by intravenous pulsatile gonadotropin-releasing hormone (GnRH). *Gynecol Endocrinol* 1988; 2: 151.
5. Dubin L, Amelar R. Etiologic factors in 1294 consecutive cases of male infertility. *Fertil Steril* 1971; 22: 489.
6. Gilbaugh JH III, Lipshultz LI. Nonsurgical treatment of male infertility. *Urol Clin North Am* 1994; 21: 531.
7. Trummer H, Ramschak-Schwarzer S, Haas J, et al. Thyroid hormones and thyroid antibodies in infertile males. *Fertil Steril* 2001; 76: 254.
8. Molitch ME. Advances in pituitary tumor therapy: medical treatment of prolactinomas. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1999; 28: 143.
9. Verhelst J. Cabergoline in the treatment of hyperprolactinemia: a study in 455 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 2518.
10. Abshagen K, Behre HM, Cooper TG, Niexchlag, E. Influence of sperm surface antibodies on spontaneous pregnancy rate. *Fertil Steril* 1998; 70: 355-6
11. Lenzi A, Gandini L, Claroni F, et al. Immunological usefulness of semen manipulation for artificial insemination homologous (AIH) in subjects with antisperm antibodies bound to sperm surface. *Andrologia* 1988; 20: 314-21.
12. Bollendorf A, Check JH, Katsoff D, et al. The use of chymotrypsin/galactose to treat spermatozoa bound with anti-sperm antibodies prior to intra-uterine insemination. *Hum Reprod* 1994; 9: 484-8.
13. Hendry WF, Hughes L, Scammell G, et al. Comparison of prednisolone and placebo in subfertile men with antibodies to spermatozoa. *Lancet* 1990; 335: 85-8.
14. Haas GG Jr, Manganiello P. A double-blind, placebo-controlled study of the use of methylprednisolone in infertile men with sperm-associated immunoglobulins. *Fertil Steril* 1987; 47: 295-301.
15. Al Ansari AA, Khalil TH, Kelani Y, et al. Isolated follicle-stimulating hormone deficiency in men: successful long-term gonadotropin therapy. *Fertil Steril* 1984; 42: 618.
16. World Health Organization Task Force on the Diagnosis and Treatment of Infertility. Mesterolone and idiopathic male infertility: a double-blind study. *Int J Androl* 1989; 12: 254.

17. Kamischke A, Nischlag E. Analysis of medical treatment of male infertility. *Hum Reprod* 1999; 14(Suppl 1): 1.
18. O'Donovan P, Vandekerckhove P, Lilford R, et al. Treatment of male infertility: is it effective? Review and meta-analysis of published randomized controlled trials. *Hum Reprod* 1993; 8: 1209.
18. Dohle GR, Smit M, Weber RF. Androgens and male fertility. *World J Urol*. 2003 Nov; 21(5): 341-5. Epub 2003 Oct 18. Volume 21, Issue 5, Nov 2003, Pages 341-5.
20. Chamy CW, Gordon JA. Testosterone rebound therapy: a neglected modality. *Fertil Steril* 1978; 29: 64.
21. Wang C, Chan C, Wong K, et al. Comparison of the effectiveness of placebo, clomiphene citrate, mesterolone, pentoxifylline, and testosterone rebound therapy for the treatment of idiopathic oligospermia. *Fertil Steril* 1983; 40: 358.
22. Margoliath EJ, Laufer N, Persistz E, et al. Treatment of oligoasthenospermia with human chorionic gonadotropin: hormonal profiles and results. *Fertil Steril* 1983; 39: 841.
23. Pusch H, Purstner P, Haas J. Treatment of asthenozoospermia with HCG. *Andrologia* 1986; 18: 201.
24. Foresta C, Bettella A, Merico M, Garolla A, Ferlin A, Rossato M. Use of recombinant human follicle-stimulating hormone in the treatment of male factor infertility. *Fertil Steril* 2002; 77(2): 238-44.
25. Knuth U, Honigl W, Bals-Pratsch M, et al. Treatment of severe oligospermia with human chorionic gonadotropin/human menopausal gonadotropin: a placebo-controlled, double-blind trial. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 65: 1081.
26. Crottaz B, Senn A, Reymond MJ, et al. Follicle-stimulating hormone bioactivity in idiopathic normogonadotropic oligoasthenozoospermia: double-blind trial with gonadotropin-releasing hormone. *Fertil Steril* 1992; 57: 1034.
27. World Health Organization. A double-blind trial of clomiphene citrate for the treatment of idiopathic male infertility. *Int J Androl* 1992; 15: 299.
28. Buvat J, Ardaens K, Lemaire A, et al. Increased sperm counts in 25 cases of idiopathic normogonadotropic oligospermia following treatment with tamoxifen. *Fertil Steril* 1983; 39: 700.
29. Paulson D. Clomiphene citrate in the management of male hypofertility: predictors for treatment selection. *Fertil Steril* 1977; 28: 1226.
30. Raman JD, Schlegel PN. Aromatase inhibitors for male infertility. *J Urol* 2002; 167(2 Pt 1): 624-9.
31. Keck C, Behre HM, Jockenhovel F, et al. Ineffectiveness of kallikrein in treatment of idiopathic male infertility: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Hum Reprod* 1994; 9: 325.
32. Marrama P, Baraghini G, Carani C, et al. Further studies on the effects of pentoxifylline on sperm count and sperm motility in patients with idiopathic oligoasthenozoospermia. *Andrologia* 1985; 17: 612.
33. Vitali G, Parente R, Melotti C. Carnitine supplementation in human idiopathic asthenospermia: clinical results. *Drug Exp Clin Res* 1995; 21: 157.
34. Ng CM, Blackman MR, Wang C, Swerdloff RS. The role of carnitine in the male reproductive system. *Ann N Y Acad Sci*. 2004 Nov; 1033: 177-88. Review.
35. Moncada ML, Canale D, Filicori M, Diddio S, Lenzi A. L-carnitine in idiopathic asthenozoospermia: a multicenter study. *Andrologia* 1994; 23(3): 155-9.

36. Garolla A, Maiorino M, Roverato A, Roveri A, Ursini F, Foresta C. Oral carnitine supplementation increases sperm motility in asthenozoospermic men with normal sperm phospholipid hydroperoxide glutathione peroxidase levels. *Fertil Steril.* 2005 Feb; 83(2): 355-61.