

TINJAUAN PUSTAKA

Diet tinggi asam lemak jenuh menyebabkan infertilitas pada pria: peran aksis usus-testis

Sri Mulyanti¹, Delmi Sulastri²

1. Program Studi Ilmu Biomedis Program Magister Fakultas Kedokteran Universitas Andalas, Padang, Indonesia; 2. Bagian Gizi Fakultas Kedokteran Universitas Andalas, Padang, Indonesia

Korespondensi: Sri Mulyanti, Email: drsrimulyanti@gmail.com, +6282390650876

Abstrak

Tujuan : Memaparkan efek diet tinggi asam lemak jenuh terhadap infertilitas pada pria melalui aksis usus-testis. Metode: Studi literatur. Hasil: Peran aksis usus-testis telah terbukti mempengaruhi kesuburan pria. Pusat aksis ini adalah mikrobiota usus. Dalam kondisi eubiosis terdapat hubungan simbiosis antara mikrobiota usus dan testis. Sedangkan pada kondisi disbiosis, salah satunya akibat diet tinggi asam lemak jenuh, terjadi peningkatan endotoksin berupa lipopolisakarida (LPS) serta penurunan asam lemak rantai pendek (SCFA) yang berperan sebagai antiinflamasi. Kondisi ini menyebabkan hilangnya integritas epitel usus, sehingga terjadi translokasi bakteri dan sitokin inflamasi kedalam sirkulasi sistemik. Inflamasi tingkat rendah disistemik merusak integritas barrier darah-testis, sehingga mengganggu spermatogenesis dan menekan kualitas semen. Mengembalikan kondisi eubiosis usus dapat memperbaiki integritas barrier darah-testis sehingga meningkatkan kualitas semen. Kesimpulan: Diet tinggi lemak jenuh menyebabkan inflamasi tingkat rendah kronis yang dapat menyebabkan infertilitas pada pria.

Kata kunci: Asam lemak jenuh, mikrobiota, disbiosis, aksis usus-testis, infertilitas pria

Abstract

*To describe the effect of a high saturated fatty acid diet on male infertility, role of gut-testis axis. **Method:** Literature study. **Result:** The role of the gut-testicular axis influence male fertility. The core of this axis is the gut microbiota. In eubiosis conditions there is a symbiotic relationship between the gut microbiota and the testes. In dysbiosis conditions due to high fat diet, there is an increase Lipopolysaccharide (LPS) and decrease short chain fatty acid (SCFA) which act as anti-inflammatories agent. This conditions causes loss of tight junction barrier in gut, resulting translocation of bacteria and inflammatory cytokines into systemic circulation, causing low-grade inflammation and disturbance of blood-testis barrier. This condition disrubb spermatogenesis and suppression of semen parameters. Restoring intestinal eubiosis can improve the integrity of the blood-testis barrier thereby improving semen quality. **Conclusion:** High saturated fatty acid diet causes chronic low-grade inflammation that can lead to male infertility.*

Keywords: Saturated fatty acid, microbiota, dysbiosis, gut-testicular axis, male infertility

PENDAHULUAN

Infertilitas pada pria didefinisikan sebagai ketidakmampuan pria untuk membuat wanita subur menjadi hamil setelah satu tahun melakukan hubungan seksual rutin tanpa kontrasepsi.¹ Infertilitas mempengaruhi hampir 186 juta orang di dunia dan pria bertanggung jawab sebagai penyebab pada setengah kasusnya karena tidak adekuatnya produksi sperma motil dan fungsional.² Menurut beberapa data, kualitas cairan semen manusia telah menurun 50%-60% selama 40 tahun terakhir. Hal yang memprihatinkan adalah temuan bahwa sebagian besar pria muda memiliki konsentrasi sperma dalam kisaran subfertil.³

Etiologi infertilitas pria adalah multifaktorial, dan penyebab infertilitas pria yang tidak dapat dijelaskan berjumlah sekitar 15%. Faktor lingkungan lebih dipertimbangkan sebagai penyebab penurunan kualitas sperma daripada faktor genetik, seperti toksin lingkungan, suhu panas, stres, merokok, konsumsi alkohol dan pola makan. Salah satu faktor penyebab yang banyak dibahas saat ini adalah peran mikrobiota akibat diet tinggi lemak jenuh. Diet tinggi lemak jenuh

mempengaruhi struktur spermatozoa yang dapat mempengaruhi keturunan selanjutnya juga kesehatan ditahap kehidupan selanjutnya.^{3,4} Dink dkk. menemukan bahwa diet tinggi lemak jenuh mengganggu mikrobiota usus yang mengakibatkan gangguan pada kualitas semen dan spermatogenesis dengan peningkatan endotoksin, disregulasi ekspresi gen testis dan peradangan epididimis lokal sebagai penyebab potensial. Sebaliknya, infertilitas pada pria dapat diatasi dengan memulihkan ekosistem mikrobiota usus.⁵ Komponen mineral seperti seng dan selenium, peran asam lemak omega-3 dan vitamin antioksidan dapat meminimalisasi stres oksidatif dan proses inflamasi dalam tubuh sehingga dapat mengembalikan kesuburan pria.⁴

METODE

Peneliti melakukan studi literatur bersumber dari jurnal internasional dengan indeks Google Scholar dan Pubmed. Pencarian artikel dibatasi dalam 5 tahun terakhir yaitu dari tahun 2018 hingga tahun 2023.

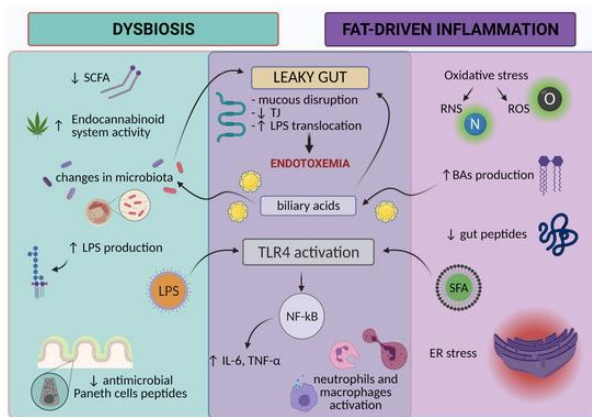
HASIL DAN PEMBAHASAN

Diet tinggi lemak jenuh dan infertilitas pada pria: peran aksis usus-testis

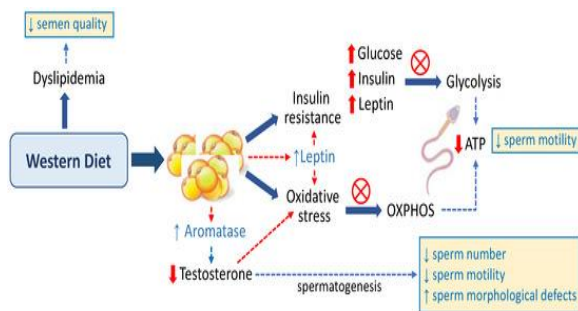
Jumlah mikrobioma pada saluran pencernaan orang dewasa normal adalah sekitar 10^{14} , termasuk berbagai macam bakteri, fag, jamur dan virus, dimana bakteri tersebut termasuk dalam dua filum utama, termasuk Bacteroidetes, Proteobacteria dan Firmicutes. Mikrobioma mengatur permeabilitas usus, komposisi dan fungsi lapisan mukus, fungsi sel epitel, imunitas bawaan dan adaptif, serta proses neurotransmisi melalui sekresi sejumlah zat.⁵

Diet tinggi asam lemak jenuh mengganggu keseimbangan mikrobiota usus melalui mekanisme penurunan kadar asam lemak rantai pendek (SCFA) dan meningkatkan kadar lipopolisakarida (LPS) oleh bakteri gram-negatif. LPS memasuki sirkulasi melalui vena portal hepatic atau sistem limfatik dan kemudian mencapai testis melalui arteri testis, menyebabkan kerusakan testis. LPS jumlahnya meningkat di sirkulasi akibat penurunan ekspresi tight junction epitel usus akibat konsumsi diet tinggi lemak jenuh. Begitu berada di sirkulasi sistemik, LPS bertindak sebagai

ligan untuk TLR-4 yang ditemukan di membran sel imun bawaan dan adiposit, menyebabkan lepasnya TNF- α , interleukin-1 (IL-1) dan interleukin-6 (IL-6). Sitokin inflamasi mengaktifkan sistem xantin oksidase, menghasilkan spesies oksigen reaktif (ROS) tingkat tinggi. Selain itu, sitokin dihasilkan dari jaringan adiposa merekrut leukosit proinflamasi dan peningkatan aktivitas oksidase NADPH, yang menginduksi stres oksidatif. Kondisi ini menciptakan keadaan inflamasi tingkat rendah diberbagai organ, juga mampu mempengaruhi pensinyalan insulin dan menginduksi resistensi insulin. Hiperinsulinemia dan hiperglikemia menyebabkan penurunan penyerapan glukosa dan metabolisme sperma, serta penurunan glikolisis dalam sel sperma. Glikolisis dan fosforilasi oksidatif (OXPHOS) adalah jalur metabolisme yang menghasilkan adenosin trifosfat (ATP), yang merupakan sumber energi utama untuk spermatozoa. Mekanisme tersebut dijelaskan dalam gambar 1 dan gambar 2.^{6,7,8,9,10,11}



Gambar 1. Patologi diinduksi diet tinggi lemak. SCFA, short-chain fatty acids; LPS, lipopolysaccharide; TJ, tight junctions; TLR4, toll-like receptor 4, NF-κB, nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells; IL-6, interleukin 6; TNF-α, tumor necrosis factor-alpha; RNS, reactive nitrogen species; ROS, reactive oxygen species; ER, endoplasmic reticulum; SFA, saturated fatty acids.¹¹

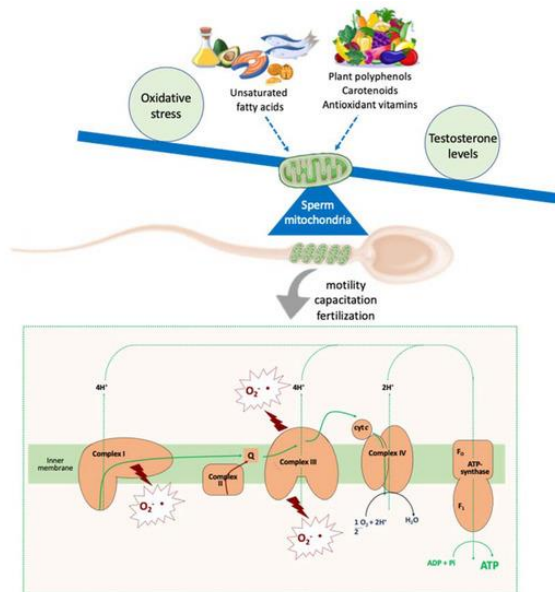


Gambar 2. Pengaruh lemak makanan terhadap kualitas sperma. Diet lemak terlibat dalam modulasi paralel metabolisme lipid dan fungsi mitokondria sperma, memodulasi stres oksidatif dan metabolisme energi. Kelebihan kolesterol dalam diet dapat menyebabkan akumulasi kolesterol dalam sel Leydig testis, menyebabkan penurunan produksi testosteron, yang terkait dengan disfungsi mitokondria dan stres oksidatif.¹²

Kondisi inflamasi tingkat rendah yang berlangsung kronis di lingkungan mikro testis dan/atau sistem duktus, meningkatkan tingkat spesies oksigen reaktif (ROS) yang bertanggung jawab atas penurunan kualitas sperma. Diketahui bahwa sejumlah kecil ROS sangat penting untuk respons fisiologis pematangan sperma, hiperaktivasi, kapasitas, reaksi akrosom sperma, dan fusi sperma-oosit. Namun, peroksidasi lipid (LPO) di dalam membran sel, fragmentasi asam deoksiribonukleat (DNA) di nuklei dan mitokondria, dan apoptosis dapat terjadi ketika tingkat produksi ROS menjadi berlebihan.^{9,10}

Lipotoksisitas juga dapat meningkatkan aktivitas aromatase, yang merupakan enzim untuk mengubah testosteron menjadi estradiol. Penurunan kadar testosteron mengakibatkan rendahnya produksi sperma, karena hormon ini merupakan androgen utama di testis yang terlibat dalam regulasi spermatogenesis. Tingkat testosteron yang rendah tampaknya tidak hanya terkait dengan stres oksidatif tetapi juga disfungsi mitokondria pada sel Leydig, yang terletak di jaringan ikat yang mengelilingi tubulus

seminiferus, tempat pertama sintesis testosteron terjadi.⁹



Gambar 3. Diet memodulatori fungsi mitokondria sperma. Nutrisi adalah modulator stres oksidatif dan kadar testosteron, yang terkait erat dengan fungsi mitokondria sperma, elemen kunci terkait kualitas sperma. Mitokondria selain berperan dalam sintesis ATP, juga sumber utama ROS, yang merupakan mediator utama fisiologi dan patologi seluler. Asam lemak dan beberapa molekul antioksidan tumbuhan dapat menargetkan mitokondria, memperbaiki dan/atau memulihkan fungsinya, dengan bekerja pada tingkat ATP dan ROS. Molekul-molekul ini dapat mengatur motilitas sperma, kapasitasi, dan pembuahan, sehingga mempengaruhi kualitas sperma.¹³

Cacat pada mitokondria sel Leydig bertanggung jawab atas kerusakan oksidatif pada lipid, protein, dan DNA

mitokondria (mtDNA) dan menyebabkan penurunan kadar ATP dan peningkatan produksi ROS. Sel germinal dan spermatozoa dewasa rentan terhadap stres oksidatif, yang menyebabkan penurunan kualitas sperma (penurunan jumlah dan motilitas sperma serta peningkatan kelainan morfologi sperma).¹¹

Mitokondria sperma memainkan peran penting dalam penurunan kualitas sperma yang disebabkan oleh ROS. ROS merusak protein mitokondria dan lipid membran, juga menyebabkan mtDNA terfragmentasi. Oleh karena itu, sintesis ATP sangat terpengaruh, dan penurunan produksi energi mengakibatkan penghentian meiosis, sehingga terbentuk sperma dengan kelainan morfologi. Tingkat ROS yang tinggi juga mengganggu membran mitokondria dan menginduksi apoptosis, sehingga jumlah sperma menurun. Pada saat yang sama, mitokondria pada spermatozoa dewasa adalah target ROS, dan penurunan fungsi mitokondria mungkin menjadi salah satu penyebab yang bertanggung jawab atas penurunan motilitas sperma.¹⁴

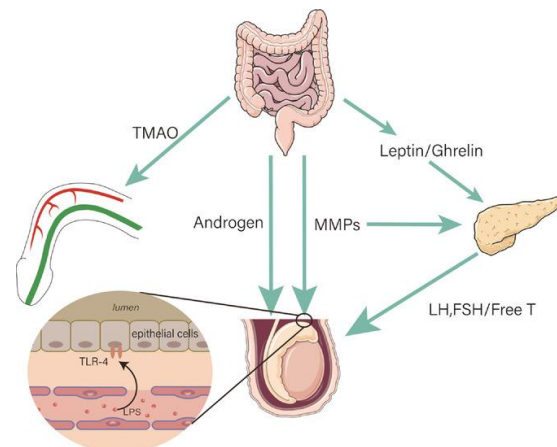
Aktivasi respon imun akibat translokasi mikrobiota usus juga menyebabkan resistensi hormon

gastrointestinal seperti leptin dan ghrelin, yang dapat mempengaruhi sekresi berbagai hormon seks seperti LH, FSH, dan testosteron untuk mengatur spermatogenesis. Leptin tidak hanya terkait erat dengan ROS, tetapi kadar leptin yang tinggi juga memiliki efek penghambatan pada produksi steroid. Sementara itu, efek langsung ghrelin di testis menghambat sekresi testosteron (steroidogenesis) dan mungkin mengatur fungsi tubulus seminiferus. Selain itu, mikrobiota usus juga memengaruhi spermatogenesis dengan mengontrol dan memetabolisme androgen serta mempengaruhi sawar darah-testis. Kondisi ini menyebabkan inflamasi dilingkungan pembuluh darah testis.^{15,16}

Infiltrasi makrofag aktif dan sel dendritik ke dalam lumen epididimis dapat menjebak spermatozoa normal dan menyebabkan kerusakan imunologis. Hipotesis "*Leaky intestinal*" juga menghubungkan endotoksin dengan hipogonadisme, dimana endotoksin dapat menghambat sintesis hormon steroid dalam sel Leydig dan mengurangi hormon luteinizing hipofisis sehingga mengurangi produksi testosteron, yang pada akhirnya

menyebabkan penurunan spermatozoa.^{17,18,19}

Disbiosis usus dihipotesiskan dapat menyebabkan disfungsi ereksi. Mikrobiota usus yang berubah dapat berkontribusi pada peningkatan kadar trimetilamina-N-oksida (TMAO) serum, mempromosikan peradangan vaskular yang mempengaruhi sawar darah-testis, menyebabkan kerusakan sel otot polos dan endotel kavernosa, dan akhirnya berefek pada disfungsi ereksi.^{9,15,16}



Gambar 4. Efek mikrobioma usus pada kesehatan reproduksi pria. Translokasi bakteri dan kerusakan penghalang dinding usus menghasilkan penyebaran endotoksin ke testis dan epididimis melalui aliran darah, aktivasi TLR-4 dan memicu respons imun. translokasi bakteri menyebabkan peradangan sel islet dan perubahan hormon gastrointestinal yang menyebabkan resistensi insulin, yang pada gilirannya mempengaruhi LH, FSH, dan Testosteron bebas. Flora usus yang berubah menyebabkan peningkatan kadar

trimetilamina-N-oksida dan peradangan pembuluh darah yang menyebabkan perkembangan disfungsi ereksi.¹¹

Diet dan pengobatan: mengembalikan eubiosis

Model diet sehat jelas berkorelasi dengan kualitas sperma yang lebih baik dan risiko kelainan yang lebih kecil pada parameter seperti jumlah sperma, konsentrasi dan motilitas sperma, dan fragmentasi DNA sperma yang lebih rendah. Terlepas dari komponen mineral seperti seng dan selenium, peran asam lemak omega-3 dan vitamin antioksidan harus ditekankan, karena tindakan mereka terutama didasarkan pada minimalisasi stres oksidatif dan proses inflamasi. Faktanya, pemberian PUFA, terutama PUFA omega-3, menentukan peningkatan aktivitas enzim mitokondria yang terlibat dalam metabolisme energetik gamet dan pengurangan kerusakan oksidatif. Oleh karena itu, disarankan untuk memiliki pola makan yang bervariasi dan seimbang berdasarkan sayur dan buah, ikan dan makanan laut, kacang-kacangan, biji-bijian, produk gandum, unggas, dan produk susu rendah lemak. Penggabungan suplemen karnitin dan koenzim Q10 dalam intervensi terapeutik juga tampak menjanjikan. Oleh

karena itu, disarankan untuk memiliki pola makan yang bervariasi dan seimbang berdasarkan sayur dan buah, ikan dan makanan laut, kacang-kacangan, biji-bijian, produk gandum, unggas, dan produk susu rendah lemak.^{4,20,21}

Vitamin antioksidan utama yang membantu mengatur radikal bebas dalam reproduksi pria adalah Vitamin E dan Vitamin C. Vitamin E tidak disintesis oleh mamalia dan termasuk kelompok senyawa yang larut dalam lemak. Vitamin E ditemukan dalam minyak nabati, kacang-kacangan, biji-bijian, buah-buahan, dan sayuran. Antioksidan mempertahankan organisme melawan stres oksidatif, melindungi membran sperma terhadap ROS dan peroksidasi lipid. Oleh karena itu, Vitamin E meningkatkan aktivitas mitokondria, mengurangi kerusakan sperma dan mitokondria. Berbeda dengan Vitamin E, Vitamin C (asam askorbat) adalah molekul antioksidan larut air yang juga berperan dalam daur ulang vitamin E. Ini ditemukan dalam banyak buah-buahan segar seperti jeruk, lemon, limau, grapefruit, melon, mangga, pepaya, dan jusnya. Berbagai penelitian telah dilakukan mengenai efek suplementasi asam askorbat pada fungsi sperma,

menunjukkan bahwa pemberian vitamin C meningkatkan kualitas semen. Mekanisme yang bertanggung jawab atas efek ini melibatkan pengurangan stres oksidatif dan peningkatan status antioksidan, yang mengubah lingkungan mikro testis dan meningkatkan produksi energi yang dibutuhkan untuk motilitas sperma. Sasaran molekul Vitamin C adalah dua enzim mitokondria, suksinat dehidrogenase dan ATPase.²²

SIMPULAN

Translokasi bakteri akibat peningkatan permeabilitas usus dan perubahan tight junction dapat mengakibatkan respon imunologi yang berlebihan dan status inflamasi tingkat rendah kronis, yang dapat menyebabkan cedera endotel, gangguan barier darah-testis, dan gangguan spermatogenesis dan kelangsungan hidup spermatozoa. Selain itu, infiltrasi makrofag aktif dan sel dendritik ke dalam lumen epididimis dapat menjebak spermatozoa normal dan menyebabkan kerusakan imunologis. LPS

dapat menghambat sintesis hormon steroid dalam sel Leydig dan mengurangi dorongan hormon luteinizing hipofisis sehingga mengurangi produksi testosteron, yang pada akhirnya menyebabkan penurunan spermatozoa, jika disfungsi ereksi.

Peran paparan nutrisi harian perlu ditonjolkan untuk menjaga kesuburan pria atau mencegah infertilitas pria. Diet kaya asam lemak jenuh dan rendah PUFA secara negatif mempengaruhi kualitas sperma, sedangkan asupan asam lemak tak jenuh dan antioksidan berkorelasi positif dengan indikator kualitas sperma.

DUKUNGAN FINANSIAL (jika ada)

Tidak ada

UCAPAN TERIMA KASIH (jika ada)

Ucapan terima kasih peneliti sampaikan kepada semua pihak yang turut membantu dalam penelitian ini.

KONFLIK KEPENTINGAN (jika ada)

Tidak ada

DAFTAR PUSTAKA

1. Leslie SW, Soon-Sutton TL, Khan MAB. Male Infertility. [Updated 2023 Mar 3]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562258/>
2. Calogero, A. E., Cannarella, R., Agarwal, A., Hamoda, T. A. A., Rambhatla, A., Saleh, R., Boitrelle, F., Ziouziou, I., Toprak, T., Gul, M., Avidor-Reiss, T., Kavoussi, P., Chung, E., Birowo, P., Ghayda, R. A., Ko, E., Colpi, G., Dimitriadis, F., Russo, G. I., Martinez, M., ... Shah, R. The Renaissance of Male Infertility Management in the Golden Age of Andrology. *The world journal of men's health*, 2023;41(2), 237–254. <https://doi.org/10.5534/wjmh.220213>
3. Hao Y, Feng Y, Yan X, Chen L, Ma X, Tang X, Zhong R, Sun Z, Agarwal M, Zhang H, Zhao Y. Gut Microbiota-Testis Axis: FMT Mitigates High-Fat Diet-Diminished Male Fertility via Improving Systemic and Testicular Metabolome. *Microbiol Spectr*. 2022 Jun 29;10(3):e0002822. doi: 10.1128/spectrum.00028-22. Epub 2022 Apr 21. PMID: 35446112; PMCID: PMC9241630.
4. Skoracka K, Eder P, Łykowska-Szuber L, Dobrowolska A, Krela-Kaźmierczak I. Diet and Nutritional Factors in Male (In)fertility-Underestimated Factors. *J Clin Med*. 2020;9(5):1400. Published 2020 May 9. doi:10.3390/jcm9051400
5. Valdes AM, Walter J, Segal E, Spector TD. Role of the gut microbiota in nutrition and health. *BMJ*. 2018 Jun 13;361:k2179. doi: 10.1136/bmj.k2179. PMID: 29899036; PMCID: PMC6000740.
6. Ding N, Zhang X, Zhang XD, Jing J, Liu SS, Mu YP, Peng LL, Yan YJ, Xiao GM, Bi XY, Chen H, Li FH, Yao B, Zhao AZ. Impairment of spermatogenesis and sperm motility by the high-fat diet-induced dysbiosis of gut microbes. *Gut*. 2020 Sep;69(9):1608-1619. doi: 10.1136/gutjnl-2019-319127. Epub 2020 Jan 2. PMID: 31900292; PMCID: PMC7456731.
7. Salazar J, Angarita L, Morillo V, et al. Microbiota and Diabetes Mellitus: Role of Lipid Mediators. *Nutrients*. 2020;12(10):3039. Published 2020 Oct 3. doi:10.3390/nu12103039
8. Peña FJ, Ortiz-Rodríguez JM, Gaitskell-Phillips GL, Gil MC, Ortega-Ferrusola C, Martín-Cano FE. An integrated overview on the regulation of sperm metabolism (glycolysis-Krebs cycle-oxidative phosphorylation). *Anim Reprod Sci*. 2022;246:106805. doi:10.1016/j.anireprosci.2021.106805
9. Takeshima T, Usui K, Mori K, Asai T, Yasuda K, Kuroda S, Yumura Y. Oxidative stress and male infertility. *Reprod Med Biol*. 2020 Oct 18;20(1):41-52. doi: 10.1002/rmb2.12353. PMID: 33488282; PMCID: PMC7812476.

10. Malesza IJ, Malesza M, Walkowiak J, Mussin N, Walkowiak D, Aringazina R, Bartkowiak-Wieczorek J, Mądry E. High-Fat, Western-Style Diet, Systemic Inflammation, and Gut Microbiota: A Narrative Review. *Cells*. 2021; 10(11):3164. <https://doi.org/10.3390/cells10113164>
11. Lunetti P, Capobianco L, Zara V, Ferramosca A. Physical Activity and Male Reproductive Function: A New Role for Gamete Mitochondria. *Exerc Sport Sci Rev*. 2021;49(2):99-106. doi:10.1249/JES.0000000000000245
12. Wang Y, Xie Z. Exploring the role of gut microbiome in male reproduction. *Andrology*. 2022;10(3):441-450. doi:10.1111/andr.13143
13. Ferramosca A, Zara V. Diet and Male Fertility: The Impact of Nutrients and Antioxidants on Sperm Energetic Metabolism. *Int J Mol Sci*. 2022;23(5):2542. Published 2022 Feb 25. doi:10.3390/ijms23052542
14. Lunetti P., Capobianco L., Zara V., Ferramosca A. Physical activity and male reproductive function: A new role for gamete mitochondria. *Exerc. Sport Sci. Rev.* 2021;49:99–106. doi: 10.1249/JES.0000000000000245. [\[PubMed\]](#) [\[CrossRef\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
15. Gatarek P, Kaluzna-Czaplinska J. Trimethylamine N-oxide (TMAO) in human health. *EXCLI J*. 2021 Feb 11;20:301-319. doi: 10.17179/excli2020-3239. PMID: 33746664; PMCID: PMC7975634.
16. Magill RG, MacDonald SM. Male infertility and the human microbiome. *Front Reprod Health*. 2023 Jun 9;5:1166201. doi: 10.3389/frph.2023.1166201. PMID: 37361341; PMCID: PMC10289028.
17. Guasch-Ferré M., Willett W.C. The Mediterranean diet and health: A comprehensive overview. *J. Intern. Med.* 2021;290:549–566. doi: 10.1111/joim.13333. [\[PubMed\]](#) [\[CrossRef\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
18. Ricci E., Bravi F., Noli S., Ferrari S., De Cosmi V., La Vecchia I., Cavadini M., La Vecchia C., Parazzini F. Mediterranean diet and the risk of poor semen quality: Cross-sectional analysis of men referring to an Italian fertility clinic. *Andrology*. 2019;7:156–162. doi: 10.1111/andr.12587. [\[PubMed\]](#) [\[CrossRef\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
19. Caruso P., Caputo M., Cirillo P., Scappaticcio L., Longo M., Maiorino M.I., Bellastella G., Esposito K. Effects of Mediterranean diet on semen parameters in healthy young adults: A randomized controlled trial. *Minerva Endocrinol.* 2020;45:280–287. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
20. Di Giacomo M., Zara V., Bergamo P., Ferramosca A. Crosstalk between mitochondrial metabolism and oxidoreductive homeostasis: A new perspective for understanding the effects of bioactive dietary compounds. *Nutr. Res. Rev.* 2020;33:90–101. doi: 10.1017/S0954422419000210. [\[PubMed\]](#) [\[CrossRef\]](#) [\[Google Scholar\]](#)

21. Houghton M.J., Kerimi A., Tumova S., Boyle J.P., Williamson G. Quercetin preserves redox status and stimulates mitochondrial function in metabolically-stressed HepG2 cells. *Free Radic. Biol. Med.* 2018;129:296–309.
doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2018.09.037. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
22. Cilio S, Rienzo M, Villano G, Mirto BF, Giampaglia G, Capone F, Ferretti G, Di Zazzo E, Crocetto F. Beneficial Effects of Antioxidants in Male Infertility Management: A Narrative Review. *Oxygen.* 2022; 2(1):1-11. <https://doi.org/10.3390/oxygen2010001>