

ORIGINAL

## Efecto de la administración de un complejo de antioxidantes en pacientes afectos de astenoteratozoospermia idiopática

José Luis Ballescá<sup>a,\*</sup>, Rafael Oliva<sup>b</sup>, Nadia Espinosa<sup>a</sup> y Juan Manuel Corral<sup>c</sup>

<sup>a</sup>Institut Clínic de Ginecología, Obstetricia i Neonatología, Barcelona, España

<sup>b</sup>Servicio de Bioquímica y Genética Molecular, Centre de Diagnòstic Biomèdic, Hospital Clínic de Barcelona, y Laboratorio de Genética Humana, Facultad de Medicina, Universidad de Barcelona, Barcelona, España

<sup>c</sup>Institut Clínic de Nefrología i Urología, Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona, España

Recibido el 8 de febrero de 2012; aceptado el 21 de febrero de 2012

### PALABRAS CLAVE

Tratamientos antioxidantes;  
Fragmentación del ADN espermático;  
Esterilidad masculina;  
Astenoteratozoospermia

### Resumen

**Introducción:** El factor masculino se observa en casi el 50% de las parejas que acuden a consulta por dificultades reproductivas, y puede ser consecuente a una disminución en el número de espermatozoides (oligozoospermia) o a una disminución en su calidad por defectos en su movilidad (astenozoospermia) o en su morfología (teratozoospermia). Existen diversos estudios que relacionan estos defectos de calidad espermática con alteraciones en la fragmentación del ADN espermático y plantean el posible efecto beneficioso de tratamientos antioxidantes, si bien existe una gran disparidad en los resultados obtenidos.

**Objetivos:** A fin de contribuir a esclarecer el posible efecto beneficioso de la administración empírica de antioxidantes, en el presente trabajo abordamos el estudio del efecto de la administración de un complejo antioxidante (Androferti® Laboratorios Q Pharma), en pacientes afectos de astenoteratozoospermia idiopática.

**Pacientes y métodos:** Para ello, se incluyeron un total de 69 varones a los que se administró el tratamiento antioxidante, a dosis de 1,5 g/día, durante tres meses. Concluido el tratamiento, se detectó una mejoría significativa en la movilidad (la movilidad global a+b pasó de 22,04 a 28,95%; p = 0,001) y en la morfología (las formas normales pasaron de 9,86 a 14,78%; p < 0,001).

**Discusión:** Numerosas publicaciones refieren efectos beneficiosos, mediante la administración de sustancias antioxidantes, sobre la fragmentación de ADN espermático, lo que se podría traducir en una mejoría de la calidad seminal y embrionaria, en caso de gestación. Nuestro estudio se halla en la misma línea, mostrando una mejoría en la mayoría de los parámetros seminales como consecuencia de la administración de L-carnitina asociada a otras sustancias de acción antioxidante, tratamiento que parece ser especialmente eficaz en pacientes más jóvenes.

\*Autor para correspondencia

Correo electrónico: [ballesca@clinic.ub.es](mailto:ballesca@clinic.ub.es) (J.L. Ballescá).

**Conclusiones:** Nuestros resultados confirman el efecto beneficioso de la administración de un complejo de antioxidantes en pacientes afectos de astenoteratozoospermia idiopática mejorando la calidad seminal y, en consecuencia, favoreciendo la deseada gestación.

© 2012 Asociación Española de Andrología, Medicina Sexual y Reproductiva. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

#### KEYWORDS

Antioxidants treatments; Sperm DNA fragmentation; Male Infertility; Asthenotaratozoospermia

#### Effect of the administration of an antioxidant complex in patients with idiopathic asthenoteratozoospermia

#### Abstract

**Introduction:** The male factor is seen in almost 50% of the couples attending a reproductive clinic, and may be a result of a decrease in sperm count (oligozoospermia) or in sperm quality due to mobility defects (asthenozoospermia) or in its morphology (teratozoospermia). There are several studies that related these sperm quality defects with the presence of sperm DNA fragmentation and suggest the possible beneficial effect of antioxidant treatments, although there is wide disparity in the results obtained.

**Objectives:** We have studied the effect of the administration of an antioxidant complex (Androferti® Laboratory Q Pharma) in patients with idiopathic asthenoteratozoospermia in order to contribute to the clarification of the possible beneficial effect of the empirical administration of antioxidants, in the present work.

**Patients and methods:** A total of 69 males in whom the antioxidant treatment was administered at a day dose of 1.5 g for 3 months were included. After completing the treatment, significant improvement was detected in sperm mobility (global mobility a+b improved from 22.04% to 28.95%;  $p = 0.001$ ) and sperm morphology (the normal forms increased from 9.86 % to 14.78%,  $p < 0.001$ ).

**Discussion:** Numerous publications have reported the beneficial effects of administering antioxidant substances on sperm DNA fragmentation. These effects could be translated into an improvement in semen and embryo quality, in case of pregnancy. Our study is in line with these findings, showing an improvement in most of the seminal parameters resulting from the administration of L-carnitine in association with other antioxidants, a treatment that appears to be particularly effective in younger patients.

**Conclusions:** Our results confirm the beneficial effect of the administration of an antioxidant complex in patients with idiopathic asthenoteratozoospermia, thus improving their sperm quality, consequently favoring the desired pregnancy.

© 2012 Asociación Española de Andrología, Medicina Sexual y Reproductiva. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

## Introducción

La dificultad reproductiva es una patología que se ha incrementado notablemente en las últimas décadas. Este incremento es sin duda multifactorial, pero son numerosos los autores que refieren un declive progresivo de la calidad espermática. Es complejo enumerar las posibles causas de esta afectación, pero la mayor fragmentación del ADN espermático<sup>1,2</sup> parece estar implicada entre estos factores favorecedores de esta patología<sup>3</sup>. Dicha fragmentación, con frecuencia se expresa en una peor calidad de los parámetros seminales<sup>4</sup>, especialmente en un deterioro de la movilidad y de la normalidad espermática<sup>5</sup>.

El estudio de la fragmentación espermática no siempre está disponible en la práctica diaria, dado su coste y la dificultad en la interpretación de sus resultados. Son muy numerosos los factores que pueden influir en estas valoraciones, tales como el procedimiento diagnóstico utilizado, el período de abstinencia sexual del paciente, las con-

diciones del traslado de las muestras, el tiempo empleado en dicho traslado, los posibles retrasos en el estudio de las mismas, el tiempo de incubación, el procedimiento técnico aplicado<sup>6</sup>, entre otros. En cualquier caso, los estudios de la fragmentación del ADN espermático pueden ser cuantitativos y/o cualitativos. Estos últimos serían los óptimos, ya que determinan el tipo y el grado de fragmentación, lo que a su vez traduciría la posibilidad y eficacia de la posible reparación de dicha fragmentación. Pero estos estudios son a su vez más costosos, y cuando esta fragmentación se evidencia, el tratamiento generalmente más aceptado es el recurso a la administración de antioxidantes<sup>7,8</sup>.

Es por ello que en el presente estudio se evalúan los posibles efectos beneficiosos en la calidad seminal<sup>9</sup> y en la consecución de la gestación de la administración de tratamientos a base de complejos antioxidantes<sup>10</sup> en varones que acuden por deseo gestacional y en los que se detecta una astenoteratozoospermia idiopática<sup>11</sup>.

## Pacientes y métodos

En el estudio se incluyeron 69 varones, con una media de edad de 36,2 años, procedentes de parejas que acudieron a nuestra consulta de esterilidad del Hospital Clínic de Barcelona por deseo gestacional tras más de un año de relaciones sexuales no protegidas, con una media de  $3,3 \pm 1,9$  años.

En función de la edad de los pacientes, éstos se clasificaron en dos grupos: A y B. En el grupo A se incluyeron aquéllos de edad  $\leq 35$  años y en el B los  $> 35$  años.

En el grupo A se incluyeron 30 pacientes con una media esterilidad primaria de  $3,0 \pm 1,0$  años de duración; en el grupo B se incluyeron 39 pacientes afectos de una esterilidad primaria de  $3,6 \pm 2,3$  años.

A ambos grupos se les practicó un mínimo de dos seminogramas basales, ambos obtenidos mediante masturbación, tras un período de abstinencia de 3-4 días, y estudiados en nuestro laboratorio, a temperatura ambiente, antes de los 60 min. Todos los pacientes presentaban en ambos controles seminales un recuento espermático normal (normozoospérmicos) y una alteración de la movilidad y/o morfología espermática, según los criterios de la Organización Mundial de la Salud<sup>12</sup>.

Fueron excluidos del estudio aquellos pacientes cuyas parejas presentaban una obstrucción tubárica bilateral, aquéllos que en la exploración clínica evidenciaban un varicocele grado III y aquéllos que presentaban un incremento anormal de leucocitos en el eyaculado, aunque para algunos autores la presencia anormal de los mismos no debería suponer un inconveniente para instaurar estos tratamientos<sup>13</sup>.

Los pacientes afectos de astenoteratozoospermia recibieron un tratamiento antioxidante a base de L-carnitina 1,5 g/día, asociada a diversas sustancias de acción antioxidante: coenzima Q-10<sup>14</sup>, zinc, ácido fólico, selenio y vitaminas B<sub>12</sub>, C y E (Androferti®, Laboratorios Q Pharma). La dosis fue administrada de forma fraccionada, un sobre cada 12 h, durante tres meses. En aquellos pacientes en que se observó una evidente mejoría en sus parámetros seminales, se les aconsejó prolongar el tratamiento.

Se realiza un estudio retrospectivo estadístico comparativo de los parámetros seminales: volumen, recuento por ml y por eyaculado, movilidad progresiva rápida (a), total de movilidad progresiva (a+b) y formas normales, comparando los parámetros seminales del último de los seminogramas basales, previos al tratamiento, con los del practicado al finalizar los tres meses de la administración del mismo, tanto en sus valores relativos como absolutos.

Los resultados obtenidos se analizaron estadísticamente mediante el test de Wilcoxon. Se consideró estadísticamente significativo cuando el valor de p fue menor de 0,05.

También se registró el número de gestaciones logradas en ambos grupos de pacientes.

## Resultados

En relación con el volumen eyaculado, en ambos grupos de pacientes normozoospérmicos, se observa una tendencia al incremento entre los valores pretratamiento y postratamiento, pero sin alcanzar la significación estadística en ninguno de ellos. Las variaciones en el grupo A fueron de 2,82 ml antes del tratamiento a 3,05 ml después del mismo. En

**Tabla 1** Resultados de la comparación de la variable volumen (ml) antes y después de tratamiento

	Valor central 0 meses	Valor central 3 meses	Valor de la p <sup>a</sup>
$\leq 35$ años	2,82	3,05	0,17
$> 35$ años	2,73	2,80	0,76
Toda la población	2,77	2,91	0,76

<sup>a</sup>Se considera estadísticamente significativo cuando el valor de la p  $\leq 0,05$ .

**Tabla 2** Resultados de la comparación de la variable concentración (mill/ml) antes y después de tratamiento

	Valor central 0 meses	Valor central 3 meses	Valor de la p <sup>a</sup>
35 años	39,12	40,23	0,82
$> 35$ años	34,53	42,32	0,24
Toda la población	36,53	41,41	0,45

<sup>a</sup>Se considera estadísticamente significativo cuando el valor de la p  $\leq 0,05$ .

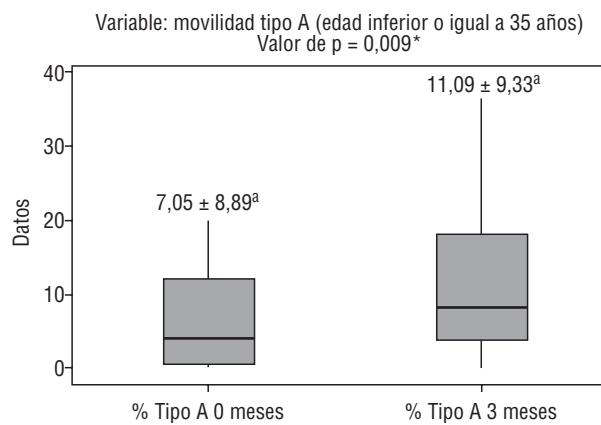
**Tabla 3** Resultados de la comparación de la variable número total de espermatozoides por eyaculado (mill) antes y después de tratamiento

	Valor central 0 meses	Valor central 3 meses	Valor de la p <sup>a</sup>
$\leq 35$ años	107,39	121,76	0,71
$> 35$ años	83,76	99,09	0,23
Toda la población	94,04	108,95	0,37

<sup>a</sup>Se considera estadísticamente significativo cuando el valor de la p  $\leq 0,05$ .

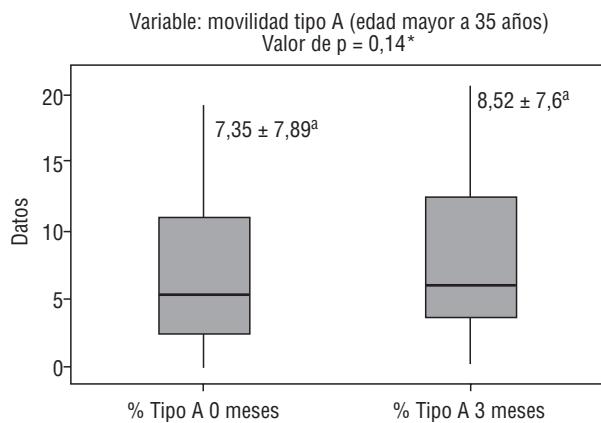
el grupo B, fueron de 2,73 ml vs. 2,80 ml, y en el total de los pacientes, la variación del volumen fue de de 2,77 ml vs. 2,91 ml, tal como se resume en la tabla 1.

En la concentración espermática también se observa una tendencia a la mejoría tras el tratamiento, aunque tampoco se traduce en una diferencia significativa, tanto en el número de espermatozoides por ml, como en su valoración total por eyaculado. Así, en el grupo A, la concentración era de  $39,12 \times 10^6$ /ml y pasó a ser de  $40,23 \times 10^6$ /ml (p = 0,82), y en el total del eyaculado el número de espermatozoides pasó de 107,39  $\times 10^6$  a 121,76  $\times 10^6$  (p = 0,71). En el grupo B, la concentración inicial era de  $34,53 \times 10^6$ /ml y pasó a ser de  $42,32 \times 10^6$ /ml (p = 0,24), y el número total de espermatozoides en este grupo era de 83,76  $\times 10^6$  y pasó a ser de 99,09  $\times 10^6$  (p = 0,23). En la valoración conjunta del total de pacientes, la concentración previa era de  $36,53 \times 10^6$ /ml y pasó a ser de  $41,41 \times 10^6$ /ml (p = 0,45), y en el total del eyaculado inicialmente era de 94,04  $\times 10^6$  y pasó a ser de 108,95  $\times 10^6$ /ml (p = 0,37). El resumen de los datos obtenidos se contempla en las tablas 2 y 3.



**Figura 1** Comparación de la variable movilidad tipo a (%) antes y después de tratamiento en el grupo de pacientes con edades menor o igual a 35 años.

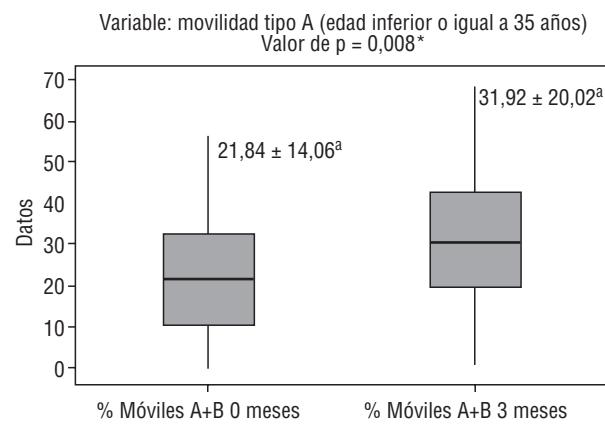
\*Se considera estadísticamente significativo cuando el valor de la p es < 0,05.



**Figura 2** Comparación de la variable movilidad tipo a (%) antes y después de tratamiento en el grupo de pacientes con edades mayor a 35 años.

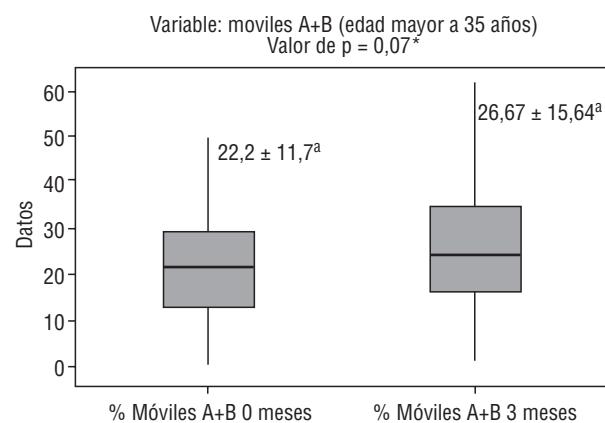
\*Se considera estadísticamente significativo cuando el valor de la p es < 0,05.

Referente a la movilidad progresiva, se valoraron porcentualmente sus formas rápidas (tipo a), así como sus formas progresivas (tipo a+b). En el grupo A, tal como se muestra en las figuras 1 y 2, el incremento de la movilidad progresiva rápida (a) fue estadísticamente significativo, ya que pasó de ser de 7,05 a 11,09% (p = 0,009). Lo mismo ocurrió con el total de formas progresivas (a+b), que inicialmente era del 21,84% y postratamiento fue del 31,92% (p = 0,008). No ocurrió lo mismo con los pacientes del grupo B (figs. 3 y 4); aunque se observa una tendencia a la mejoría, ésta no presenta una significación estadística. Así, en el grupo B, la movilidad “a” inicial fue del 7,35% y pasó a ser del 8,52% (p = 0,14), y la “a+b” era del 22,25% y pasó al 26,67% (p = 0,07). Sin embargo, cuando se valora la movilidad de forma global en el total de pacientes, de nuevo la mejoría adquiere significación; así, la tipo “a” antes del tratamiento era del 7,22% y tras el mismo fue del 9,64% (p = 0,004), y la “a+b” era del 22,04% y pasó a ser del 28,95% (p = 0,001), como se puede observar en las tablas 4 y 5.



**Figura 3** Comparación de la variable móviles tipo a+b (%) antes y después de tratamiento en el grupo de pacientes con edades menor o igual a 35 años.

\*Se considera estadísticamente significativo cuando el valor de la p es < 0,05.



**Figura 4** Comparación de la variable móviles tipo a+b (%) antes y después de tratamiento en el grupo de pacientes con edades mayor a 35 años.

\*Se considera estadísticamente significativo cuando el valor de la p es < 0,05.

**Tabla 4** Resultados de la comparación de la variable movilidad tipo a (%) antes y después de tratamiento

	Valor central 0 meses	Valor central 3 meses	Valor de la p <sup>a</sup>
≤ 35 años	7,05	11,09	0,009
> 35 años	7,35	8,52	0,140
Toda la población	7,22	9,64	0,004

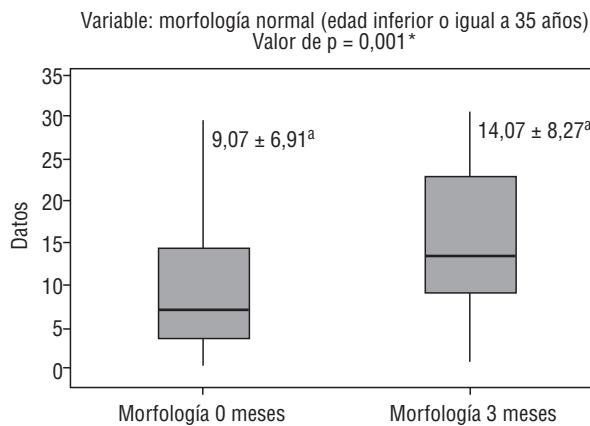
<sup>a</sup>Se considera estadísticamente significativo cuando el valor de la p ≤ 0,05.

El estudio porcentual de la morfología normal presentó una evidente mejoría significativa en ambos grupos, como muestra el análisis descriptivo. En los pacientes del grupo A (fig. 5), la morfología espermática pasó del 9,07 al 14,97%

**Tabla 5** Resultados de la comparación de la variable movilidad tipo a+b (%) antes y después de tratamiento

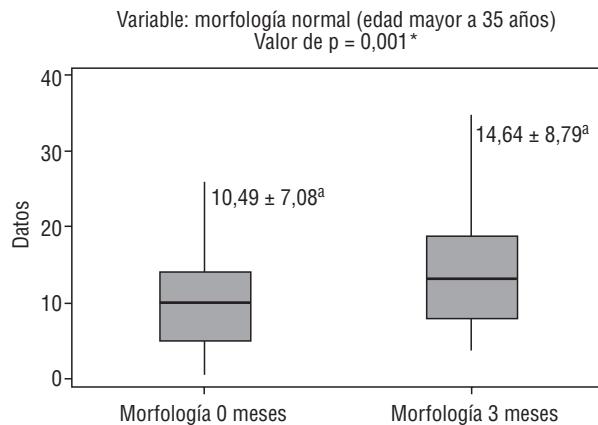
	Valor central 0 meses	Valor central 3 meses	Valor de la p <sup>a</sup>
≤ 35 años	21,84	31,92	0,008
> 35 años	22,20	26,67	0,004
Toda la población	22,04	28,95	0,001

<sup>a</sup>Se considera estadísticamente significativo cuando el valor de la p ≤ 0,05.



**Figura 5** Comparación de la variable morfología normal (%) antes y después de tratamiento en el grupo de pacientes con edades menor o igual a 35 años.

\*Se considera estadísticamente significativo cuando el valor de la p es < 0,05.



**Figura 6** Comparación de la variable morfología normal (%) antes y después de tratamiento en el grupo de pacientes con edades mayor a 35 años.

\*Se considera estadísticamente significativo cuando el valor de la p es < 0,05.

(p < 0,001), y en los del grupo B (fig. 6) pasó del 10,49 al 14,64% (p < 0,001). En la valoración global de ambos grupos, es decir, en el total de los pacientes (tabla 6), la morfología normal inicial era del 9,86% y pasó a ser del 14,78% (p < 0,001).

**Tabla 6** Resultados de la comparación de la variable morfología normal (%) antes y después de tratamiento

	Valor central 0 meses	Valor central 3 meses	Valor de la p <sup>a</sup>
≤ 35 años	9,07	14,97	0,001
> 35 años	10,49	14,64	0,001
Toda la población	9,86	14,78	0,001

<sup>a</sup>Se considera estadísticamente significativo cuando el valor de la p ≤ 0,05.

En relación con las gestaciones, merece destacarse que cuatro parejas lograron el embarazo durante la administración del tratamiento, siendo tres del grupo A (10%) y una del B (2,5%). Una de las parejas del grupo A, así como la del grupo B obtuvieron la gestación en los primeros tres meses del tratamiento, mientras las dos restantes del grupo A la lograron entre los cuatro y cinco meses de iniciado el mismo.

No se detectó ningún efecto indeseable durante la administración del tratamiento, pudiendo considerarse su tolerancia como excelente.

## Discusión

Son numerosos los estudios publicados que atribuyen una disminución en la fragmentación de ADN espermático mediante la administración de tratamientos antioxidantes, lo que se traduciría en una posible mejoría de la calidad espermática, lo que a su vez implicaría una mejor capacidad fecundante y una disminución del riesgo de pérdidas embrionarias precoces. El presente estudio parece estar en esta misma línea, si bien este efecto beneficioso parece estar claramente condicionado por la edad de los pacientes, siendo éste más evidente en el grupo de pacientes menores de 35 años.

El uso de la L-carnitina<sup>15</sup> asociada a otras sustancias antioxidantes<sup>16,17</sup>, administrada cada 12 h (Androferti<sup>®</sup>), parece ser eficaz en la mejoría de los parámetros seminales, aunque tiene una escasa repercusión en lo que se refiere al volumen eyaculado y a la producción espermática, lo que es razonable dado que el tratamiento no parece actuar sobre la estimulación testicular y, por lo tanto, sobre la espermatogénesis<sup>18</sup>.

El efecto beneficioso del tratamiento se hace más evidente en relación con la calidad espermática, es decir, sobre la movilidad progresiva<sup>19</sup>, especialmente cuando se administra a pacientes menores de 35 años. Merece destacarse el efecto beneficioso sobre la normalidad en la morfología de los espermatozoides, cuya eficacia parece evidente y manifiesta en ambos grupos, no observándose variaciones en función de la edad de los pacientes tratados. Este hecho confirmaría una posible acción de estos tratamientos sobre el llamado estrés oxidativo posttesticular, es decir, una vez ya formado el espermatozoide y en su tránsito por las vías seminales, defrente y epidídimo, hacia el exterior.

Esta mejoría observada en la calidad espermática, especialmente en los pacientes del grupo A, es decir, en los menores de 35 años, también se correlaciona con un mayor número de embarazos, 10 vs. 2,56%. Probablemente, también la

edad de las mujeres de los pacientes de este grupo es inferior a la de las integrantes del grupo B, lo que sin duda puede favorecer que las mejorías seminales, por mínimas que éstas pudieran ser, incrementen la probabilidad de embarazo.

En futuros trabajos, será interesante profundizar en los mecanismos a través de los cuales actúan estos tratamientos antioxidantes para producir la mejoría detectada en los parámetros seminales<sup>20,21</sup>.

## Conclusiones

Los resultados del presente estudio confirman los posibles efectos beneficiosos de la administración de un complejo de antioxidantes<sup>22</sup> en pacientes afectos de astenoteratozoospermia idiopática<sup>7</sup>, lo que unido a la carencia de efectos indeseables colaterales podría hacer aconsejable su uso como tratamiento de primera línea en pacientes afectos de esta alteración, especialmente si son menores de 35 años y con una historia de esterilidad de no larga duración. Adicionalmente, que en caso de observarse una respuesta favorable del tratamiento sobre los parámetros seminales en el primer control a los tres meses de ser instaurado, se aconsejaría su mantenimiento por un mínimo de seis meses.

## Responsabilidades éticas

### Protección de personas y animales

Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

### Confidencialidad de los datos

Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes y que todos los pacientes incluidos en el estudio han recibido información suficiente y han dado su consentimiento informado por escrito para participar en dicho estudio.

### Derecho a la privacidad y consentimiento informado

Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

### Conflictos de intereses

Los autores declaran que no tienen ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

1. Tremellen K. Oxidative stress and male infertility -a clinical perspective. *Hum Reprod Update*. 2008;14:243-58.
2. Aitken RJ, De Iuliis GN, McLachlan RI. Biological and clinical significance of DNA damage in the male germ line. *Int J Androl*. 2009;32:46-56.
3. Dorado Silva M, Migueles B, González M, Hebles M, Aguilera M, Sánchez P, et al. Relación entre los parámetros seminales y la fragmentación del ADN espermático. *Rev Int Androl*. 2008;6:14-7.
4. Cohen-Bacie P, Belloc S, Ménézo YJ, Clement P, Hamidi J, Benkhaliha M. Correlation between DNA damage and sperm parameters: a prospective study of 1,633 patients. *Fertil Steril*. 2009;91:1801-5.
5. Irvine DS, Twigg JP, Gordon EL, Fulton N, Milne PA, Aitken RJ. DNA integrity in human spermatozoa: relationships with semen quality. *J Androl*. 2000;21:33-44.
6. Ortega L, Olaya E, López P, Gabriel E, Orzco I, Núñez R, et al. Comparación entre el test de fragmentación de ADN espermático mediante la técnica de SCD y el índice de vitalidad medida con el test de naranja de acridina. *Rev Int Androl*. 2010;8:114-21.
7. Kefer JC, Agarwal A, Sabanegh E. Role of antioxidants in the treatment of male infertility. *In J Urol*. 2009;16:449-57.
8. Greco E, Iacobelli M, Rienzi L, Ubaldi F, Ferrero S, Tesarik J. Reduction of the incidence of sperm DNA fragmentation by oral antioxidant treatment. *J Androl*. 2005;26:349-53.
9. Cocuzza M, Sikka SC, Athayde KS, Agarwal A. Clinical relevance of oxidative stress and sperm chromatin damage in male infertility: an evidence based analysis. *Int Braz J Urol*. 2007;33:603-21.
10. Ross C, Morriss A, Khairy M, Khalaf Y, Braude P, Coomarasamy A, et al. A systematic review of the effect of oral antioxidants on male infertility. *Reprod Biomed Online*. 2010;20:711-23.
11. Balercia G, Buldreghini E, Vignini A, Tiano L, Paggi F, Amoroso S, et al. Coenzyme Q10 treatment in infertile men with idiopathic asthenozoospermia: a placebo-controlled, double-blind randomized trial. *Fertil Steril*. 2009;91:1785-92.
12. WHO Laboratory manual for the Examination and processing of human semen. 5.ª ed. World Health Organization, 2010.
13. Piomboni P, Gambera L, Serafini F, Campanella G, Morgante G, De Leo V. Sperm quality improvement after natural anti-oxidant treatment of asthenoteratospermic men with leukocytospermia. *Asian J Androl*. 2008;10:201-6.
14. Safarinejad MR. Efficacy of coenzyme Q10 on semen parameters, sperm function and reproductive hormones in infertile men. *J Urol*. 2009;182:237-48.
15. Lenzi A, Lombardo F, Sgrò P, Salacone P, Caponecchia L, Dondero F, et al. Use of carnitine therapy in selected cases of male factor infertility: a double-blind crossover trial. *Fertil Steril*. 2003;79:292-300.
16. Mancini A, Balercia G. Coenzyme Q(10) in male infertility: physiopathology and therapy. *Biofactors*. 2011;37:374-80.
17. Balercia G, Mancini A, Paggi F, Tiano L, Pontecorvi A, Boscaro M, et al. Coenzyme Q10 and male infertility. *J Edocrinol Invest*. 2009;32:626-32.
18. Zini A, San Gabriel M, Baazeem A. Antioxidants and sperm DNA damage: a clinical perspective. *J Assist Reprod Genet*. 2009; 26:427-32.
19. 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; 83:355-61.
20. Domínguez-Fandos D, Camejo MI, Ballesca JL, Oliva R. Human sperm DNA fragmentation: correlation of TUNEL results as assessed by flow cytometry and optical microscopy. *Cytometry A*. 2007;71:1011-8.
21. De Mateo S, Martínez-Heredia J, Estanyol JM, Domínguez-Fandos D, Vidal-Taboada JM, Ballesca JL, et al. Marked correlations in protein expression identified by proteomic analysis of human spermatozoa. *Proteomics*. 2007;7:4264-77.
22. Balmori C, Areces C, Pacheco A, San Celestino M, García JA. Impacto de un complejo de antioxidantes sobre la fragmentación del ADN espermático en varones infériles. *Rev Int Androl*. 2010;8:107-13.