

# EFFECT OF THE BLOCKADE OF THE AT1 RECEPTOR OF ANGIOTENSIN II ON SPERMATOGENESIS AND MORPHOLOGY OF SPERMATOZOA OF OBESE WISTAR RATS

DANIELE CRISTIANE DUARTE<sup>1</sup>, EDSON DUARTE RIBEIRO PAZ<sup>1</sup>, ELAINE MANOELA PORTO AMORIM<sup>1</sup>, SARA CRISTINA SAGAE<sup>1\*</sup>

Universidade Estadual do Oeste do Paraná (UNIOESTE), Cascavel, Paraná, Brazil.  
sara.sagae@unioeste.br

## INTRODUÇÃO

A obesidade é um problema de saúde pública (Kloet *et al.* 2014) e de acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS, 2000), há 1,5 bilhão de adultos com excesso de peso no mundo e cerca de 12% da população mundial é considerada obesa.

Alterações no metabolismo observadas na obesidade tem forte influência sobre as funções reprodutivas (Dupont *et al.* 2013). A obesidade em homens está associada com uma diminuição na concentração de espermatozoides (Shayeb *et al.* 2011), alteração do pH do fluido seminal, diminuição da motilidade e vitalidade dos espermatozoides (Bonde, 2009; Rybar *et al.* 2011), disfunção erétil e infertilidade (shiri *et al.*, 2004). A gordura corporal, quando excessiva, pode causar estresse oxidativo, o que aumenta a concentração de radicais livres na corrente sanguínea e causa danos do DNA do esperma (Bakos *et al.* 2011), diminuindo a qualidade de células germinais em ratos (Fernandes *et al.*, 2011) e em homens (Vigueras-Villaseñor *et al.* 2011).

O sistema renina-angiotensina (RAS) além do seu bem conhecido papel como um regulador de volume de sangue e pressão do fluido extracelular (De Gasparo *et al.*, 2000), parece ser um mediador importante dos efeitos fisiológicos e patológicos em obesidade (Zorad *et al.*, 2006) e no processo reprodutivo (Herr *et al.* 2013). A ativação do RAS tem um papel importante na patogênese da disfunção erétil em pessoas com diabetes (Fraga -. Silva *et al.* 2013) e Ang II aumentou contribuir para a disfunção sexual e espermatogênica em ratos hipertensos (Weissheimer, 2012). A administração de losartan, um antagonista do receptor AT1 da angiotensina II, melhora a inflamação testicular (Welter *et al.* 2014) e a função coital em homens (Baumhake *et al.*, 2008). Considerando todas essas evidências, o presente estudo teve como objetivo verificar se o uso de antagonistas do receptor AT1 bloqueando Ang II pode ser benéfico no sentido de reduzir possíveis alterações na espermatogênese e / ou morfologia dos espermatozoides em ratos obesos.

## METODOLOGIA

### *Animais*

Ratos Wistar (n=18), com idade inicial de 21 dias, provenientes do biotério central da Universidade Estadual do Oeste do Paraná (UNIOESTE) foram mantidos no biotério setorial do laboratório de Fisiologia Endócrina e Metabolismo, em caixas de polipropileno (41 cm de comprimento X 34 cm de largura X 17 cm altura), em grupos de 3 ratos por caixa, em ambiente com ciclo claro-escuro de 12 horas, com temperatura controlada (22<sup>o</sup>±1). Todos os procedimentos deste projeto foram aprovados pelo comitê de ética no uso de animais da Unioeste.

### *Grupos e tratamentos*

A partir dos 21 dias de vida até a data da eutanásia (90 dias de idade) foram ofertadas diariamente aos animais: dieta padrão de ração (Algomix, Toledo, PR, Brasil) e água para beber, originando o grupo controle; e a dieta da cafeteria (Goularte *et al.* 2012) com a oferta de alimentos como pães, balas, salgadinhos, carnes, bolachas, ração e refrigerante sem gás para beber, originando o grupo cafeteria. Os animais tiveram livre acesso às dietas. A partir dos 70 dias de vida o grupo controle recebeu diariamente água por gavagem e o grupo cafeteria foi

separado em 02 subgrupos: um que recebeu água por gavagem diariamente, e outro que recebeu 30 mg/Kg de peso corporal/dia de Losartan (Landgraf *et al.* 2011), totalizando 03 grupos: CTL; CAF e CAF+LOS, respectivamente. Foram utilizados 06 animais por grupo.

#### *Avaliação da obesidade*

Após a eutanásia por decapitação, as gorduras perigonadal e retroperitoneal foram isoladas e pesadas. Para a avaliação da obesidade nos animais, foi feito o cálculo do peso relativo das gorduras [peso gordura (g) / peso corporal (g)].

#### *Análise histológica e avaliação do processo espermatogênico (dinâmica da espermatogênese)*

As lâminas histológicas do testículo dos animais, coradas em HE, foram avaliadas em ensaio cego, com o auxílio de microscópio de luz, nos aumentos de 100, 200 e 400X. Foram analisadas 100 seções transversais de túbulos seminíferos por animal, os quais apresentaram forma mais regular e circular possível. Os túbulos foram classificados de acordo com Leblond & Clermont (1952).

#### *Grau de maturidade do epitélio dos túbulos seminíferos e avaliação da morfologia dos espermatozoides*

As análises do grau de maturidade foram realizadas de acordo com Lamano Carvalho *et al.* 1996. Na avaliação da morfologia, para a coleta dos espermatozoides, o ducto deferente esquerdo dos animais foi coletado e lavado internamente com 1,0 mL de solução de formol-salina e o conteúdo foi armazenado em um tubo plástico. Foram feitos esfregaços em lâminas histológicas com o material coletado e em seguida com o auxílio de um microscópio em aumento de 400X, foram analisados 100 espermatozoides por animal. As anormalidades morfológicas encontradas nos espermatozoides foram classificadas em anormalidades da cabeça (sem curvatura característica ou sem curvatura - cabeça reta e cabeça isolada) e anormalidades da cauda (enrolada ou quebrada).

#### *Análises estatísticas*

Para análise dos dados foi utilizado o teste estatístico para análise de variância – ANOVA de uma via, com teste “a posteriori” de Tuckey-Kramer. As diferenças foram consideradas estatisticamente significativas quando  $p < 0,05$ . As análises estatísticas foram realizadas no programa InStat (versão 3.0; GraphPad, Inc., San Diego, CA, USA).

## **RESULTADOS E DISCUSSÃO**

No presente estudo foi investigada a relação existente entre a obesidade induzida pela dieta de cafeteria e o uso do bloqueador do receptor AT1 de angiotensina II, losartan, com a dinâmica espermatogênica em ratos machos.

A determinação dos pesos absolutos e relativos de órgãos como testículos, epidídimos e glândula seminal são parâmetros úteis na avaliação de riscos sobre o aparelho reprodutor masculino. Ao analisar os resultados observamos que a dieta da cafeteria não alterou o peso dos órgãos reprodutivos nos grupos avaliados (Tabela 1), corroborando com outros estudos (Fernandez *et al.* 2011) e contradizendo outros trabalhos que apresentaram diminuição do peso relativo do testículo, do epidídimo (Vendramini *et al.* 2013) e da glândula seminal (Fernandez *et al.* 2011) em ratos obesos. Além disso, a dieta de cafeteria não aumentou o peso corporal dos ratos, o que contradiz com o aumento significativo no peso corporal do grupo alimentado com dieta hipercalórica verificados em outros estudos (Hosseini *et al.* 2014).

**Tabela 1:** Peso corporal e dos órgãos reprodutivos absolutos (g) e relativos (g/100g de peso corporal) dos animais aos 90 dias de idade.

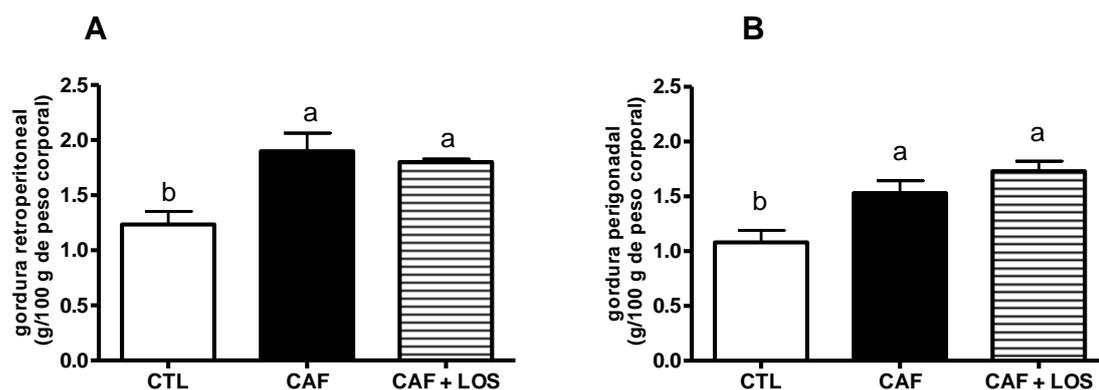
	<b>CTL</b>	<b>CAF</b>	<b>CAF+LOS</b>
Peso corporal (g)	350,20 ± 27,74	356,80 ± 25,41	369,00 ± 40,07

Testículo (g)	1,51 ± 0,04	1,57 ± 0,06	1,50 ± 0,07
Testículo (g/100g)	0,42 ± 0,019	0,42 ± 0,009	0,40 ± 0,013
Epidídimo (g)	0,59 ± 0,02	0,60 ± 0,03	0,59 ± 0,02
Epidídimo (g/100g)	0,16 ± 0,009	0,16 ± 0,007	0,15 ± 0,007
Glândula seminal (g)	1,21 ± 0,08	1,16 ± 0,03	1,13 ± 0,04
Glândula seminal (g/100g)	0,34 ± 0,03	0,29 ± 0,02	0,28 ± 0,02

Os dados são apresentados como média ± EPM. N= 6 animais por grupo.

Esses estudos ainda evidenciaram que o aumento do peso corporal nos animais dos grupos alimentados com a dieta da cafeteria é reduzido pela administração de losartan (Smith *et al.* 2014). Por outro lado, no presente estudo, o uso do losartan não alterou o peso corporal dos ratos, similar aos resultados recentes observados pelo nosso grupo de pesquisa (Sagae *et al.* 2013).

Apesar de não alterar o peso corporal, o peso relativo das gorduras retroperitoneal (Figura 1A) e perigonadal (Figura 1B) foi maior no grupo cafeteria, confirmando a indução da obesidade dos animais e sinalizando um conteúdo de massa magra menor no grupo cafeteria quando comparado ao grupo controle, tendo em vista a ausência de diferença no peso corporal. Este resultado é similar aos observados por Fernandez *et al.* 2011. Além disso, nenhum efeito do bloqueio do receptor AT1 sobre o peso das gorduras no grupo cafeteria foi verificado em nossos resultados. Essa ausência de efeito contradiz os dados da literatura, que evidenciam que a redução ou a perda da função de algum componente do sistema renina-angiotensina (SRA) leva à proteção da obesidade induzida pela dieta (Tomono *et al.* 2008). De fato, o losartan, quando administrado concomitantemente com a dieta hipercalórica a partir do desmame até a idade adulta, evita o acúmulo de gordura induzido pela dieta (Sagae *et al.* 2013) e quando administrado na idade adulta após a instalação da obesidade, é capaz de reverter o efeito da dieta, reduzindo o acúmulo de gordura até valores similares aos animais controle (Smith *et al.* 2014, Gobo 2014). A ausência de efeito do losartan pode ser decorrente do tempo reduzido de administração do fármaco em nosso estudo (20 dias).



**Figura 1:** Efeito da dieta de cafeteria isolada ou associada à administração de losartan nos pesos absoluto e relativo da gordura retroperitoneal (A) e perigonadal (B) em ratos Wistar aos 90 dias de idade. Letras iguais acima das barras correspondem a igualdades estatísticas e as letras diferentes correspondem a diferenças estatísticas entre os grupos avaliados. Os dados são apresentados como média ± EPM;  $P < 0,05$ . N= 6 animais por grupo.

A gordura corporal tem grande importância na função reprodutiva, visto que a atividade do tecido adiposo é importante na produção de hormônios sexuais (Solorzano & McCartney 2010). Por outro lado, o excesso de adiposidade está associado com redução na fertilidade (Dupont *et al.* 2013). No presente estudo, a análise dos ciclos do epitélio seminífero não evidenciou diferença entre os grupos avaliados, o que contradiz o estudo de Vendramini *et al.*

2013, que mostrou alterações nas fases do ciclo seminífero em ratos Zucker obesos. Adicionalmente, nenhuma diferença no grau de maturação das células germinativas foi verificada entre os grupos controle e cafeteria.

A etiologia é multifatorial, e os processos patogênicos subjacentes à diminuição da espermatogênese na obesidade ainda não estão claros. Apesar da ausência de diferenças nos parâmetros ciclo do epitélio seminífero e grau de maturação, os animais alimentados com a dieta de cafeteria apresentaram um aumento significativo no número de espermatozoides anormais quando comparados aos animais do grupo controle (Tabela 3), sugerindo que a dieta hipercalórica provocou efeitos deletérios na morfologia dos espermatozoides e, embora estes resultados devam ser interpretados com uma consciência das diferenças interespecies, reforçam os dados observados em homens, que mostram relação entre aumento do IMC e a morfologia anormal dos espermatozoides (Stokes *et al.* 2014), apesar deste índice não ser considerado o único critério para a avaliação da obesidade (Giugliano & Melo 2004). Para uma melhor avaliação da composição corporal é preciso ser realizada uma medida do estado nutricional dos indivíduos, sendo observadas medidas de peso, estatura, circunferência abdominal (CA) e do quadril, para verificação da Relação Cintura/Quadril (RCQ), medida de gordura corporal pelo método de bioimpedância tetrapolar, entre outros (Rezende *et al.* 2006).

Estudos imunohistoquímicos confirmam a presença de receptores AT1 em células espermatogênicas e tem sido amplamente reportado na literatura que a angiotensina II pode aumentar tanto a porcentagem de espermatozoides móveis quanto a velocidade dos mesmos, nesse sentido, antagonistas do receptor AT1, como o losartan, atuam na inibição da ação da Ang II sobre as células espermáticas (Vinson *et al.* 1995).

**Tabela 3:** Morfologia dos espermatozoides dos animais dos diferentes grupos experimentais.

	CTL	CAF	CAF+LOS
Normais (%)	77,4 ± 2,78 <sup>b</sup>	63,66 ± 3,42 <sup>a</sup>	64,5 ± 2,40 <sup>a</sup>
Anormalidade de cabeça (%)	12,83 ± 2,47 <sup>b</sup>	22,83 ± 2,77 <sup>a</sup>	20,00 ± 3,17 <sup>a</sup>
Anormalidade de cauda (%)	9,11 ± 1,30 <sup>b</sup>	15,4 ± 1,80 <sup>a</sup>	14,5 ± 1,38 <sup>a</sup>

Os dados são apresentados como. Letras iguais correspondem a igualdades estatísticas e as letras diferentes correspondem a diferenças estatísticas entre os grupos avaliados. P<0,05. N= 6 animais por grupo.

Recentemente, evocou-se então o questionamento sobre o porquê da administração de um bloqueador AT1 se o efeito fisiológico da Ang II é benéfico para as células espermáticas. Nesse sentido, assim como certa quantidade de gordura corporal é necessária para a efetividade da fertilidade masculina, e que seu excesso apresenta efeitos deletérios sobre esse parâmetro, concentrações fisiológicas de Ang II são importantes tanto para a reprodução feminina quanto masculina (Sagae *et al.* 2012, Welter *et al.* 2014), porém, na obesidade, o aumento da atividade do SRA e das concentrações plasmáticas de Ang II parecem exercer efeito reprodutivo negativo, pelo menos em fêmeas (Sagae *et al.* 2013). No entanto a ausência de efeito do losartan sobre todos os parâmetros reprodutivos avaliados e principalmente na reversão do efeito deletério da dieta de cafeteria sobre a morfologia dos espermatozoides, pode indicar, como citado, a necessidade de prolongar o tempo de administração do losartan, ou torna evidente que a angiotensina II, através do receptor AT1 não colabora para o efeito redutor da obesidade sobre a qualidade dos espermatozoides. Assim sendo, no presente estudo a dieta da cafeteria induziu a obesidade e alterou a morfologia dos espermatozoides

dos ratos obesos, porém o uso do losartan não reverteu a obesidade e a morfologia anormal dos espermatozoides nestes animais.

**Palavras chave:** obesidade, losartan, processos espermáticos.

## REFERÊNCIAS

- BAKOS, H.W., MITCHELL, M., SETCHELL, B.P. ET AL. 2011. The effect of paternal diet-induced obesity on sperm function and fertilization in a mouse model. *International Journal of Andrology*, 34 (5pt1), 402–410.
- BAUMHAKEL, M., SCHLIMMER, N., BÔHM, M. 2008. Effect of irbesartan on erectile function in patients with hypertension and metabolic syndrome. *International Journal of Impotence Research*, 20 (5) :493-500.
- BONDE, J. P. 2009. Male reproductive organs are at risk from environmental hazards, Copenhagen . *Asian Journal of Andrology*, v. 12, 4p.
- DE GASPARO, M., CATT K.J., INAGAMI, T., WRIGHT J.W., UNGER, T. 2000. Angiotensin II receptors. *Pharmacological Reviews*, 52, 415–472.
- DUPONT, J., REVERCHON, M., BERTOLDO, M. J., FROMENT, P. 2013. Nutritional signals and reproduction. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 382. p. 527–537.
- FRAGA-SILVA, R. A., MONTECUCCO, F., MACH, F., SANTOS, R. A. S., STERGIOPULOS, N. 2013. Pathophysiological role of the renin–angiotensin system on erectile dysfunction. *European of Clinical Investigati*, v. 43. p. 978-85.
- FERNANDEZ, C. B. D., BELLENTANI, F. F., FERNANDES, , G. S. A., PEROBELLI, J. E., FAVARETO, A. P. A., NASCIMENTO, A. F., CICOGNA, A. C., KEMPINAS, W. D. G. 2011. Diet-induced obesity in rats leads to a decrease in sperm motility. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 9: 32, 10p.
- GIUGLIANO, R., MELO, A. L. P. 2004. Diagnóstico de sobrepeso e obesidade em escolares: utilização do índice de massa corporal segundo padrão internacional, Rio de Janeiro. *J Pediatr*, 80(2): 129-34.
- GOBO, C. G. 2014. *Efeito do losartan sobre o desenvolvimento folicular de ratas wistar adultas com obesidade induzida pela dieta de cafeteria*. 97 f. Dissertação (Mestrado em Biociências e Saúde) - Centro de Ciências Biológicas e da Saúde. Universidade Estadual do Oeste do Paraná, Cascavel, 2014.
- GOULARTE, J.F., FERREIRA, M.B., SANVITTO, G.L. 2012. Effects of food pattern change and physical exercise on cafeteria diet-induced obesity in female rats. *Br J Nutr*, 28;108(8):1511-8.
- HERR, D., BEKES, I., WULFF, C. 2013. Local Renin-Angiotensin system in the reproductive system. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 18;4:150.
- HOSSEINI, S. G. S., KHATAMSAZ, S., SHARIATI, M. 2014. The effects of losartan on memory performance and leptin resistance induced by obesity and high-fat diet in adult male rats. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences*, v. 17, nº. 1.
- KLOET, A. D., PIOQUINTO, D. J., NGUYEN, D., WANG, L., SMITH, J. A., HILLER, H., SUMNERS, C. 2014. Obesity induces neuroinflammation mediated by altered expression of the renin–angiotensin system in mouse forebrain nuclei. *Physiology & Behavior*, 8p.
- LAMANO-CARVALHO, T. L., GUIMARÃES, M. A., KEMPINAS, W. G., PETENUSCI, S. O., ROSA E SILVA, A. A. M. 1996. Effects of guanethidine-induced sympathectomy on the spermatogenic and steroidogenic testicular functions of prepubertal do mature rats. *Andrologia*, 28, 117-22.
- LANDGRAF S. S., WENGERT, M., SILVA, J. S., ZAPATA-SUDO, G., SUDO, R. T., TAKIYA, C.M., PINHEIRO, A. A., CARUSO-NEVES, C. 2011. Changes in angiotensin receptors expression. Play a pivotal role in the renal damage observed in spontaneously hypertensive rats. *Am J Physiol Renal Physiol*, 300(2): F499-510.

- LEBLOND, C. P.; CLERMONT, Y. Definition of the stages of the cycle of the seminiferous epithelium the rat. *Annals of The New York Academy of Science*, v. 55, Nova York, 35p., 1952.
- REZENDE, F. A. C., ROSADO, L. E. F. P. L., RIBEIRO, R. C. L., VIDIGAL, F. C., VASQUES, A. C. J, BONARD, I. S., CARVALHO, C.R. 2006. Índice de Massa Corporal e Circunferência Abdominal: Associação com Fatores de Risco Cardiovascular. Universidade Federal de Viçosa. *Arq. Bras. Cardiol*, 87(6):728-734.
- RYBAR, R., KOPECKA, V., PRINOSILOVA, P., MARKOVA, P., RUBES, J. 2011. Maleobesity and age in relationship to semen parameters and sperm chromatin integrity, São Paulo. *Andrologia*, v. 43, 5p.
- SAGAE, S. C., LUBACZEUSKI, C., ZACHARIAS, P., BONFLEUR, M.L., FRANCI, C.R., SANVITTO, G.L. 2013. Prevention of metabolic disorders and reproductive performance deficits by the blockade of Angiotensin II AT1 receptor in female rats fedwith cafeteria diet. *Physiology & Behavior*, v. 119, p. 1–8.
- SAGAE, S. C., MENEZES, E. F., BONFLEUR, M. L., VANZELA, E. , ZACHARIAS, P., LUBACKZEUSKI, C., FRANCI, C. R., SANVITTO, G. L. 2012. Early onset of obesity induces reproductive deficits in female rats. *Physiology & Behavior*, v. 105, p. 1104-1111.
- SHIRI, R., KOSKIMAKI, J., HAKAMA, M., HAKKINEN, J., HUHTALA, H., TAMMELA, T. L. J., AUVINEN, A. 2004. Effect of life-style factors on incidence of erectile dysfunction, Tampere. *International Journal of Impotence Research*, v. 16, 5p.
- SMITH, P. M., HINDMARCH, C. C. T., MURPHY, D., FERGUSON1, A. V. 2014. AT1 receptor blockade alters nutritional and biometric development in obesity-resistant and obesity-prone rats submitted to a high fat diet. *Journal List Front Psychol*, v. 5.
- SOLORZANO, C. M. B., MCCARTNEY, C. R. 2010. Obesity and the pubertal transition in girls and boys, Charlottesville. *Journal of Reproduction and fertility*, v. 140, 2p.
- STOKES, V. J., ANDERSON, R. A., GEORGE, J. T. 2014. How does obesity affect fertility in men - and what are the treatment options?. *Clinical Endocrinology*, Aug 19. doi: 10.1111/cen.12591.
- TOMONO, Y., IWAI, M., INABA ,S., MOGI, M., HORIUUCHI, M. 2008. Blockade of AT1 receptor improves adipocyte differentiation in atherosclerotic and diabetic models. *American Journal of Hypertension*, p. 206-212.
- VENDRAMINI, V., CEDENHO, A. P., MIRAGLIA, S. M., SPAINE, D. M. 2013. Reproductive Function of the Male Obese Zucker Rats: Alteration in Sperm Production and Sperm DNA Damage. *Reproductive Sciences*, 21: 221.
- VIGUERAS-VILLASEÑOR, R. M., ROJAS-CASTAÑEDA, J.C., CHÁVEZ-SALDAÑA, M., GUTIÉRREZ-PÉREZ, O., GARCÍA-CRUZ, M.E., CUEVAS-ALPUCHE, O., REYES-ROMERO, M.M., ZAMBRANO, E. 2011. Alterations in the spermatic function generated by obesity in rats, Mexico. *Acta Histochemica*, v. 113, Ed. 2, 7p.
- VINSON, G. P., PUDDEFOOT J. R., HO, M. M., BARKER, S., MEHTA, J., SARIDOGAN, E., DJAHANBAKHCH, O. 1995. Type 1 angiotensin II receptors in rat and human sperm. *J Endocrinol*, 144(2):369-78.
- WEISSHEIMER, K. V., FRANCI, C. R., LUCION, A. B., SANVITTO, G. L. 2012. The role of AT1 receptor-mediated reproductive function in renovascular hypertension in male rats. *Hormones and Behavior*, v. 62. p. 43-49.
- WELTER, H., HUBER, A., LAUF, S., EINWANG, D., MAYER, C., SCHWARZER, J. U., KÖHN, F. M., MAYERHOFER, A. 2014. Angiotensin II regulates testicular peritubular cell function via AT1 receptor: A specific situation in male infertility. *Molecular and Cellular Endocrinology*, v. 393. p. 171-178.
- W.H.O – World Health Organization. 2000. Obesity – preventing and managing the global epidemic. Geneva: Report of a WHO Consultation on Obesity, 252p.
- ZORAD, S. *et. al* Long-term angiotensin II AT 1 receptor inhibition produces adipose tissue hypotrophy accompanied by increased expression of adiponectina and PPARgamma. *Eur J Pharmacol*, v.552, n.1-3, p.112-122, 2006. ISSN 0014-2999.

Autor para contato:

Sara Cristina Sagae

E-mail: sara.sagae@unioeste.br

Laboratório de Fisiologia Endócrina e Metabolismo, Universidade Estadual do Oeste do Paraná, Cascavel, PR, Brasil CEP: 858119-110

## RESUMO

A obesidade é uma condição metabólica crônica associada a inúmeras morbidades, incluindo doenças cardiovasculares, resistência à insulina, hipertensão e infertilidade. A obesidade está diretamente relacionada com o aumento na atividade do sistema renina angiotensina (SRA). O peptídeo angiotensina II é mais conhecido por seu envolvimento no controle do fluido corporal e homeostase cardiovascular, mas exerce também impacto sobre o controle da reprodução. O losartan é um antagonista do receptor  $AT_1$  de Ang II e sua administração pode ser benéfica na tentativa de reduzir a infertilidade decorrente da obesidade. O objetivo do presente estudo foi avaliar o efeito do bloqueio do receptor  $AT_1$  de Ang II sobre a espermatogênese e a morfologia de espermatozoides de ratos wistar obesos. Para tanto, ratos machos, após o desmame, foram tratados com dieta padrão (CTL) ou com dieta da cafeteria (CAF). Aos 70 dias de vida o grupo CTL recebeu gavagens diárias de água; o grupo cafeteria foi dividido em dois subgrupos, sendo que a metade recebeu gavagens diárias de água (CAF) e a outra metade recebeu gavagens diárias de losartan, 30mg/Kg de peso corporal/dia (CAF+LOS). Foram avaliados o peso corporal, os pesos dos órgãos reprodutivos, das gorduras retroperitoneal e perigonadal bem como os processos espermáticos e a morfologia espermática. A dieta de cafeteria induziu a obesidade aumentando o peso absoluto e relativo das gorduras avaliadas e alterou a morfologia dos espermatozoides. O losartan não reverteu às alterações causadas pelo excesso de gordura corporal na morfologia dos espermatozoides. Os demais parâmetros avaliados não foram alterados pela dieta de cafeteria isolada ou associada ao losartan. A ausência de efeito do losartan sobre todos os parâmetros reprodutivos avaliados pode sinalizar que ele não tem efeito mediador dos mesmos.

## EFFECT OF THE BLOCKADE OF THE $AT_1$ RECEPTOR OF ANGIOTENSIN II ON SPERMATOGENESIS AND MORPHOLOGY OF SPERMATOOZOA OF OBESE WISTAR RATS

Obesity is a chronic metabolic condition associated with numerous morbidities including cardiovascular disease, insulin resistance, hypertension and infertility. Obesity is directly associated with increased activity of renin angiotensin system (RAS). The peptide Angiotensin II is well known for his involvement in the control of body fluid and cardiovascular homeostasis and also has impact on the control of reproduction. Losartan is an antagonist of the Ang II  $AT_1$  receptor and its administration can be beneficial in order to reduce infertility resulting from obesity. The aim of this study was to evaluate the effect of blocking the  $AT_1$  Ang II receptor antagonists on spermatogenesis and sperm morphology in obese Wistar rats. After weaning male rats were treated with standard diet (CTL) or with cafeteria diet (CAF). At 70 days old, the cafeteria group was divided into two subgroups, half receiving water by daily gavage (CAF) and the other half receiving losartan by gavage, 30 mg/kg of body weight / day (CAF + LOS); the control group received water by daily gavage. The spermatogenic processes and morphology, as well as the weights of the reproductive organs and of retroperitoneal and perigonadal fats were analyzed. The cafeteria diet induced obesity by increasing the absolute and relative weight of the fats and altered the morphology of the head and tail of the sperm of the rats. Losartan did not reverse the changes caused by excess body fat in the morphology of spermatozoa. Other parameters were not altered by the cafeteria diet alone or combined with

losartan. The lack of effect of losartan on all evaluated reproductive parameters may signal that he has no mediating effect thereof.

## POUR EFFET DE BLOQUER LE RÉCEPTEUR AT1 DE L'ANGIOTENSINE II SUR LA SPERMATOGENÈSE ET LA MORPHOLOGIE DE SPERME DES WISTAR OBÈSE RATS

L'obésité est une maladie métabolique chronique associée à de nombreuses pathologies notamment les maladies cardiovasculaires, la résistance à l'insuline, l'hypertension et l'infertilité. L'obésité est directement associée à une activité accrue du système rénine-angiotensine (RAS). Le peptide Angiotensin II est bien connu pour son implication dans le contrôle de fluide corporel et l'homéostasie cardiovasculaire et a également un impact sur le contrôle de la reproduction. Losartan est un antagoniste du récepteur de l'angiotensine II AT1 et son administration peut être bénéfique pour réduire l'infertilité résultant de l'obésité. Le but de cette étude était d'évaluer l'effet de blocage des antagonistes des récepteurs AT1 Ang II sur la spermatogenèse et la morphologie des spermatozoïdes chez des rats Wistar obèses. Après le sevrage chez les rats mâles ont été traités avec un régime standard (CTL) ou avec cafétéria alimentation (CAF). À l'âge de 70 jours, le groupe de la cafétéria a été divisé en deux sous-groupes, la moitié recevant de l'eau quotidiennement, par gavage (CAF) et l'autre moitié recevant losartan par gavage, 30 mg / kg de poids corporel / jour (CAF + LOS); le groupe témoin a reçu de l'eau tous les jours par gavage. Les processus de la spermatogenèse et la morphologie, ainsi que les poids des organes reproducteurs et de graisses rétropéritonéale et perigonadal ont été analysés. Le régime de la cafétéria obésité induite par l'augmentation du poids absolu et relatif des graisses et modifié la morphologie de la tête et la queue des spermatozoïdes des rats. Losartan n'a pas inverser les changements causés par la graisse corporelle en excès dans la morphologie des spermatozoïdes. D'autres paramètres ont été modifiés par pas le régime de cafétéria seuls ou en combinaison avec le losartan. L'absence d'effet du losartan sur tous les paramètres de la reproduction évalués peut signaler qu'il n'a pas d'effet de médiation de celui-ci.

## EFFECTO DE BLOQUEO DEL RECEPTOR DE LA ANGIOTENSINA II AT1 SOBRE LA ESPERMATOGÉNESIS Y LA MORFOLOGÍA DE RATAS ESPERMATOZOIDES WISTAR OBESO

La obesidad es una condición metabólica crónica asociada con numerosas comorbilidades, incluyendo enfermedad cardiovascular, resistencia a la insulina, la hipertensión y la infertilidad. La obesidad se asocia directamente con aumento de la actividad de sistema renina-angiotensina (RAS). El péptido Angiotensin II es bien conocido por su participación en el control de fluido corporal y la homeostasis cardiovascular y también tiene impacto en el control de la reproducción. Losartan es un antagonista del receptor de Ang II AT1 y su administración puede ser beneficioso para reducir la infertilidad resultante de la obesidad. El objetivo de este estudio fue evaluar el efecto de bloquear los antagonistas del receptor AT1 de Ang II sobre la espermatogénesis y morfología de los espermatozoides en ratas Wistar obesos. Después del destete ratas macho fueron tratadas con dieta estándar (CTL) o con dieta de cafetería de Fomento (CAF). A los 70 días de edad, el grupo de la cafetería se dividió en dos subgrupos, la mitad de recibir agua por sonda diariamente de Fomento (CAF) y la otra mitad recibir losartán por sonda, 30 mg / kg de peso corporal / día (CAF + LOS); el grupo de control recibió agua por sonda diariamente. Se analizaron los procesos y la morfología de espermatogénesis, así como

los pesos de los órganos reproductivos y de grasas retroperitoneales y perigonadal. La dieta de cafetería obesidad inducida por el aumento del peso absoluto y relativo de las grasas y alteró la morfología de la cabeza y la cola de los espermatozoides de las ratas. Losartán no revertir los cambios causados por el exceso de grasa corporal en la morfología de los espermatozoides. Otros parámetros no se alteraron por la dieta de cafetería solos o combinados con losartán. La falta de efecto de losartán en todos los parámetros evaluados reproductivos puede indicar que no tiene ningún efecto mediador de la misma.