JQUMS, Vol.14, No.4, Winter 2011, pp.5-11 Original Article

Effect of PPARγ His447His polymorphism on oocytes and fertilization in IVF

M. Sahmani* M. Noori** E. Sakhinia*** L. Farzadi****
M. Sirati-Saabet***** R. Najafipour******

*MSc of Biochemistry, Molecular and Cellular Research Center, Qazvin University of Medical Sciences, Qazvin, Iran
**Associate Professor of Biochemistry, Drug Applied Research Center, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran
***Assistant Professor of Genetics, Drug Applied Research Center, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran
****Associate Professor of Gynecology, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran
*****Assistant Professor of Biochemistry, Qazvin University of Medical Sciences, Qazvin, Iran
******Assistant Professor of Genetics, Molecular and Cellular Research Center, Qazvin University of Medical Sciences, Qazvin, Iran

✸Abstract

Background: Genetic factors play an important role in women fertility and embryonic development which may contribute to the efficacy of assisted reproduction techniques.

Objective: The aim of this study was to investigate the effect of peroxisome proliferator-activated receptor γ (PPARγ) His447His polymorphism on oocytes and fertilization in women undergoing IVF.

Methods: Blood samples were obtained from 98 IVF patients referred to Tabriz Alzahra Hospital. Samples were analyzed for the PPARγ gene polymorphism using polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism-based methods. Multivariate analyses were used to test the independence of associations between the number of mature oocytes and the number of oocytes fertilized as outcome variables and polymorphism of PPARγ gene.

Findings: Correlation analysis showed a significant inverse correlation between the age of women and the number of mature oocytes retrieved (r=-0.37, P=0.001) and oocytes fertilizaed (r=-0.25, P=0.015). The ratio of the number of mature oocytes to oocytes fertilizaed was significantly ($P<0.05$) increased in carriers of the rare alleles than homozygous wild-type genotypes. The association of His447His polymorphism (P=0.003) remained statistically significant after adjustment for confounding factors in the multivariate analyses.

Conclusion: This study presents evidences that the His447His polymorphism of PPARγ plays an important independent role in fertilization in vitro and thus possibly in female fertility.

Keywords: in vitro Fertilization, PPAR, His447His Polymorphism

Corresponding Author: Reza Najafipour, Molecular and Cellular Research Center, Qazvin University of Medical Sciences, Qazvin, Iran
E-mail: r_najafipour@yahoo.com
Tel: +98-9127991442
Received: 1 May 2010
Accepted: 2 Nov 2010

Downloaded from journal.qums.ac.ir at 17:28 +0330 on Tuesday December 18th 2018

Downloaded from journal.qums.ac.ir at 17:28 +0330 on Tuesday December 18th 2018

اثر پلی‌مورفیسم His447His ژن PPARγ بر روی اووسیت‌ها و باروری در لقاح خارج رحمی

مهدی سهمانی* دکترمحمد نوری** دکتر ابراهیم سخی‌نیا*** دکتر لعیا فرزدی****
دکتر مجید سیرتی‌ثابت***** دکتر رضا نجفی‌پور******

*مربی و عضو هیأت علمی گروه بیوشیمی و ژنتیک مرکز تحقیقات سلولی و ملکولی دانشگاه علوم پزشکی قزوین
** دانشیار بیوشیمی مرکز تحقیقات کاربردی دارویی دانشگاه علوم پزشکی تبریز
*** استادیار ژنتیک مرکز تحقیقات کاربردی دارویی دانشگاه علوم پزشکی تبریز
**** دانشیار زنان و نازایی دانشگاه علوم پزشکی تبریز
***** استادیار بیوشیمی دانشگاه علوم پزشکی قزوین
****** استادیار ژنتیک مرکز تحقیقات سلولی و ملکولی دانشگاه علوم پزشکی قزوین

آدرس نویسنده مسؤول: قزوین، بلوار شهید باهنر، مرکز تحقیقات سلولی و ملکولی دانشگاه علوم پزشکی قزوین، تلفن: ۰۹۱۲۷۹۹۱۴۴۲
Email: r_najafipour@yahoo.com

تاریخ دریافت: ۸۹/۲/۱۱ تاریخ پذیرش:۸۹/۸/۱۱

***چکیده**

زمینه: عوامل ژنتیکی در باروری زنان و نمو جنینی نقش مهمی دارند و این امر می‌تواند موجب افزایش میزان تأثیرگذاری روش کمک باروری شود.

هدف: مطالعه به منظور تعیین اثر پلی‌مورفیسم His447His ژن PPARγ بر روی اووسیت و میزان باروری زنان داوطلب لقاح خاج رحمی انجام شد.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه تحلیلی نمونه‌های خون از ۹۸ بیماری که به بیمارستان الزهرای تبریز مراجعه کرده بودند جمع‌آوری شد. نوع پلی مورفیسم نمونه‌ها توسط روش چند شکلی طول قطعه محدود (PCR–RFLP) تعیین شد. برای بررسی ارتباط مستقل بین تعداد تخمک‌های بالغ و تعداد تخمک‌های بارور شده و نوع پلی‌مورفیسم ژن PPARγ از آنالیزهای چند متغیره استفاده شد.

یافته‌ها: ارتباط معکوس معنی‌داری بین سن زنان و تعداد تخمک‌های بالغ (r= -۰/۳۷, P= ۰/۰۰۱) و میزان تخمک‌های بارور شده (r=-۰/۲۵, P=۰/۰۱۵) وجود داشت. نسبت تعداد تخمک‌های بالغ و تخمک‌های بارور شده افزایش معنی‌داری (P<۰/۰۰۵) در حاملین الل نادر نسبت به ژنوتیپ هموزیگوت نرمال نشان داد. ارتباط پلی‌مورفیسم His447His بعد از همسان‌سازی عوامل مداخله‌گر در آنالیزهای چند متغیره از نظر آماری معنی‌دار باقی ماند (P=۰/۰۰۳).

نتیجه‌گیری: با توجه به یافته‌ها به نظر می‌رسد پلی‌مورفیسم His447His ژن PPARγ به‌عنوان یک عامل مستقل، در میزان لقاح خارج رحمی و احتمالاً باروری زنان نقش مهمی دارد.

کلید واژه‌ها: لقاح خارج رحمی، PPAR، پلی‌مورفیسم His447His

* مقدمه:

حدود ۱۰تا ۱۵ درصد زوج‌ها در سنین باروری نازا هستند. علت ناباروری متعدد است و روش درمان نازایی به نوع نارسایی بستگی دارد.[۱] همزمان با ظهور فناوری لقاح خارج رحمی (IVF) در سال ۱۹۷۸، امکان باروری برخی از زوج‌هایی که گامت داشتند ولی از داشتن فرزند محروم بودند، فراهم شد. IVF روشی از کمک باروری است که امکان لقاح اسپرم و تخمک زوج متقاضی برای درمان ناباروری را در شرایط آزمایشگاهی فراهم می‌نماید. امروزه IVF برای درمان ناباروری با علت‌های متفاوت کاربرد دارد. مراحل اصلی روش IVF شامل تحریک تخمک‌گذاری، برداشت تخمک، تلقیح، لقاح، کشت جنین و انتقال جنین است.[۲] یک عامل مهم در درمان موفق توسط IVF، میزان بلوغ تخمک و میزان باروری تخمک‌ها توسط اسپرم است.[۳]

Downloaded from journal.qums.ac.ir at 17:28 +0330 on Tuesday December 18th 2018

مطالعه‌های مختلف نشان داده‌اند که یکی از عوامل مؤثر در این فرآیند نقش ژن‌هاست.[۴] یکی از ژن‌های مهم در این زمینه، ژن PPARγ (Peroxisome Proliferative–Activated Receptor Gamma) است که در سال ۱۹۹۰ شناسایی شد. این ژن در ناحیه ۲۵ بازوی کوتاه کروموزوم شماره ۳ قرار دارد وحاوی ۹ اگزون است.[۵و۶] PPARها جزو گروهی از گیرنده‌های داخل سلولی (هسته‌ای) هستند که در تنظیم متابولیسم گلوکز و چربی‌ها و همچنین در تمایز سلولی نقش مهمی دارند. PPARها دارای زیرگروه‌های نوع α ، β/δ و γ هستند و در قسمت‌های مختلف سیستم تولید مثل (تخمدان، رحم و بیضه‌ها) بیان می‌شوند. زیر گروه γ در گلوکونئوژنز، برداشت، سنتز و ذخیره و تجزیه چربی‌ها نقش مهمی دارد. PPARγ میزان حساسیت انسولینی را افزایش می‌دهد و باعث کاهش میزان گلوکز خون در افراد دیابتی نوع دو می‌شود.[۵و۷] نشان داده شده است که کاهش فعالیت PPARγ با کاهش سنتز زیستی هورمون‌های آندروژنی تخمدان ارتباط دارد.[۸] آنتوین و همکاران نشان دادند که PPARγ یک ژن تعدیل کننده مهم در جمعیت عمومی است، اما در بیماران مبتلا به تخمدان پلی‌کیستیک (PCOS) اینطور نیست.[۹] در مطالعه‌ای دیگر کوی و همکاران مشاهده کردند اگر چه در نمونه‌های حیوانی که ژن PPARγ آنها حذف شده اوولاسیون طبیعی است، ولی میزان ترشح پروژسترون و در نتیجه میزان لانه گزینی جنین به طور چشمگیری کاهش می‌یابد.[۱۰] ارتباط بین PPARγ و ناباروری متناقض است.[۱۱] موتاسیون ژن PPARγ بر روی باروری خانم‌ها اثر منفی دارد.[۶] مطالعه‌های انسانی نشان داده‌اند که حداقل ۷ نوع پلی‌مورفیسم در مورد ژن PPARγ وجود دارد که یکی از شایع‌ترین آنها His447His است. این پلی‌مورفیسم در اثر جای‌گزینی نوکلئوتیدی T > C در اگزون شماره ۶ و یک موتاسیون خاموش (Silent) است که باعث کده کردن His به همان اسید آمینه می‌شود. میزان آلل T با کاهش فعالیت PPARγ و کاهش سنتز آندروژن‌های تخمدانی و افزایش خطر ابتلا به PCOS ارتباط داده شده است.[۱۲] هر چند ارتباط این پلی‌مورفیسم تک نوکلئوتیدی (SNP) با میزان باروری زنان متناقض است.

مطالعه‌های اخیر نشان داده‌اند که فعالیت PPARγ در تخمدان به طور مستقیم بر روی ترشح و بلوغ فولیکول‌ها اثر دارد.[۱۳] این فرضیه‌ها پیشنهاد می‌کند که تغییر در میزان بیان ژن PPARγ یا کاهش فعالیت آن طی پلی‌مورفیسم‌های تک نوکلئوتیدی ممکن است باعث افزایش خطر ابتلا به ناباروری شود. به این ترتیب مطالعه حاضر با هدف تعیین اثر پلی‌مورفیسم His447His ژن PPARγ بر روی اووسیت و میزان باروری زنان داوطلب لقاح خاج رحمی انجام شد.

* مواد و روش‌ها:

در این مطالعه تحلیلی پس از موافقت کمیته اخلاق در پژوهش‌های علوم پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تبریز، ۹۸ نفر از زنان مراجعه کننده به بیمارستان الزهرای تبریز که داوطلب IVF و بدون هیچگونه علایم بیماری بودند با میانگین سنی ۳۲ سال انتخاب شدند. دارا بودن همسر سالم با اسپرموگرام طبیعی و بدون عادت به مصرف سیگار از معیارهای ورود به مطالعه بود. وجود هرگونه اختلال رحمی، سابقه ابتلا به بیماری‌های غدد و التهابی از قبیل اختلال‌های تیروئیدی، آدرنال، اختلال در سیستم ایمنی و هورمون‌های جنسی جزو معیارهای خروج از مطالعه قرار گرفت. تمام نمونه‌ها در روز چهاردهم از سیکل قاعدگی بیماران اخذ شد.

برای تحریک تخمدان، ابتدا سیکل قاعدگی خانم‌ها حدود یک ماه با دارو متوقف می‌شد. سپس برای به دست آوردن تخمک‌های متعدد، تخمدان با استفاده از داروهای شبه هورمون تحریک کننده فولیکول (rFSH, Gonal-F; Serono, Switzerland) در روز سوم سیکل قاعدگی تحریک می‌شد. پس از مشاهده رشد فولیکول‌ها توسط سونوگرافی (۱۸–۲۰ میلی‌متر)، ۱۰۰۰

Downloaded from journal.qums.ac.ir at 17:28 +0330 on Tuesday December 18th 2018

واحد بین المللی هورمون hCG به‌صورت داخل عضلانی تجویز می‌شد. پس از ۳۶ ساعت، مایع فولیکولی طی عمل لاپاراسکوپی خارج و تخمک‌های جمع‌آوری شده از مایع فولیکولی در انکوباتور ۳۷ درجه با CO_2 ۶ درصد به‌مدت ۴ ساعت انکوبه و بلوغ تخمک‌ها بر اساس حجم، تجمع سلول‌های کومولوس، حضور جسم قطبی و کرونای اطراف آنها تعیین می‌شد.[۱۴] اسپرم‌ها با روش swim-up جهت بارور کردن تخمک‌ها برای عمل لقاح در IVF آماده و هر تخمک در مجاورت ۲۵۰۰۰۰ اسپرم قرار داده می‌شد. بعد از ۲۴ ساعت، گرانولوزاسل‌ها از اطراف جنین جدا و بلافاصله مرحله تقسیم 2PN (تخمک‌های بارور شده‌ای که دارای دو هسته پرونوکلئوس هستند) مورد مطالعه قرار می‌گرفت. بعد از ۲۴ ساعت، ۳ عدد جنین ۴ تا ۸ سلولی انتخاب و به وسیله کاتتر به داخل رحم منتقل و حاملگی بالینی با اندازه‌گیری β-hCG در روز چهاردهم بعد از انتقال جنین مشخص می‌شد.

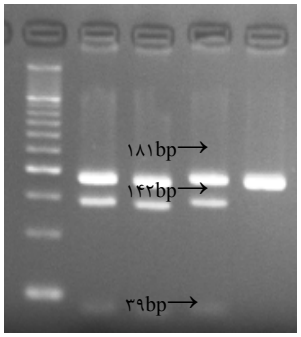
از تمام افراد مورد مطالعه در حین لاپاراسکوپی ۳ سی‌سی خون جهت آزمایش‌های مولکولی به لوله آزمایش حاوی EDTA منتقل شد. DNA نمونه‌ها پس از لیز شدن گلبول‌های سفید خون با بافر مناسب، به روش استاندارد فنل – کلروفرم استخراج[۹] و با استفاده از دستگاه نانودراپ، مقدار و کیفیت آن تخمین زده شد. پلی‌مورفیسم His447His ژن PPARγ نمونه‌ها با روش PCR-RFLP با استفاده از دستگاه ترموسایکلر (ABI مدل VERITY – آمریکا) به روش زیر تعیین شد. ابتدا یک قطعه از DNA ژنومی شامل ۱۸۱ bp به روش PCR توسط پرایمرهای

5'-CCAGAAAATGACAGACCTCAGACA-3' :F و

5'-CAGAATAGTGCAACTGGAAGAAGG-3' : R تکثیر شد. شرایط دمایی ترموسیکلر پس از بهینه‌سازی عبارت بود از: مرحله واسرشت اولیه (initial denaturation) ۹۵ درجه به مدت ۵ دقیقه، ۳۵ سیکل ۹۴ درجه‌ای (denaturation) به مدت ۳۰ ثانیه، ۵۷ درجه آنیل (annealing) به مدت ۳۰ ثانیه و ۷۲ درجه طویل سازی (extension) به مدت ۳۰ ثانیه و در نهایت طویل سازی نهایی (final extension) در ۷۲ درجه به‌مدت ۷ دقیقه. به منظور انجام PCR–RFLP، ۱۰ میکرولیتر محصول PCR در مجاورت ۱ میکرولیتر آنزیم PmlI و ۲ میکرولیتر بافر مخصوص آنزیم (10XFast Digest BUFFER) (تهیه شده از Fermentase) و ۱۷ میکرولیتر آب، با حجم نهایی ۳۰ میکرولیتر بعد از مخلوط کردن به‌مدت یک شب در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد قرار گرفت.

محصولات PCR پس از انجام RFLP بر روی ژل آگاروز ۳ درصد الکتروفورز و با ایتیدیوم بروماید رنگ‌آمیزی شدند. پس از برش در ژن PPARγ قطعه‌هایی به طول ۱۴۲ bp و ۳۹ bp حاصل می‌شد. برای تشخیص باندها در روی ژل از DNA Ladder ، ۵۰ bp استفاده شد که از شرکت Fermentas خریداری گردید. برای هر نوبت کاری مقدار ۱/۵ میکرولیتر از آن در روی ژل قرار داده شد و مقدار ۲۰ میکرولیتر هم از نمونه در هر چاهک ژل load شد(شکل شماره ۱).

داده‌ها با استفاده از نرم افزار SPSS11 و آزمون‌های آماری تی، آنالیز همبستگی و ضریب همبستگی پیرسون تحلیل شدند. ارزش احتمالی کم‌تر از ۰/۰۵ معنی‌دار تلقی شد.



شکل ۱- برش قطعه‌های تکثیر شده با آنزیم PmlI (ردیف ۱ نشان‌گر؛ ردیف‌های ۲ تا ٤ هتروزیگوت؛ ردیف ۵ هموزیگوت wild type)

Downloaded from journal.qums.ac.ir at 17:28 +0330 on Tuesday December 18th 2018

* یافته ها:

میانگین سنی زنان مورد مطالعه ۵±۳۱/۴ سال بود و ارتباط معکوس معنی‌داری بین سن زنان و تعداد تخمک‌های بالغ (P=۰/۰۰۱ ، r=-۰/۳۷) و تعداد تخمک‌های بارور شده (P= ۰/۰۱۵ ،r=-۰/۲۵) وجود داشت (جدول شماره ۱).

جدول ۱- مشخصات عمومی و آزمایشگاهی افراد مورد مطالعه و اسپرموگرام همسر

سن (سال)	۳۱/۴ ± ۵ (۲۰-۴۰)
نمای توده بدنی (kg/m^2)	۳۲/۶۸ ±۱/۴ (۲۰-۲۸)
تعداد تخمک بالغ	۹/۲ ± ۵/۲ (۱-۲۰)
تعداد تخمک بارور شده	۴/۹۸ ± ۳/۲ (۱-۱۴)
درصد حاملگی	۳۲/۳
تعداد اسپرم ($10^6/ml$)	۶۱/۴ ± ۱۵/۸ (۲۵-۹۰)
درصد تحرک	۷۸/۴ ± ۹/۱ (۶۰-۱۰۰)

هیچ ارتباط معنی‌داری بین پلی‌مورفیسم با تعداد تخمک‌های بالغ و یا بارور دیده نشد. هر چند نسبت باروری در پلی‌مورفیسم ژن به طور معنی‌داری (P=۰/۰۴۱) بیش‌تر بود. بعد از همسان‌سازی از نظر سن، تعداد اسپرم و تحرک اسپرم، این اختلاف بیش‌تر معنی‌دار شد (جدول شماره۲).

جدول ۲- میانگین پارامترهای باروری در گروه‌های ژنوتیپی مورد مطالعه

His447His	تعداد	تخمک های بالغ	تخمک های بارورشده	نسبت باروری
CC (هتروزیگوت)	۸۰	۹/۷۱± ۵/۰۳	۵/۱۱±۳/۲۴	۰/۵۳ ±۰/۱۹
CT (هموزیگوت wild type)	۱۸	۷/۷۲ ± ۵/۶۱	۴/۳۹±۳/۱۶	۰/۶۹ ±۰/۲۷
P		۰/۰۷۳	۰/۳۹۳	۰/۰۲۱
P*		۰/۲۳۸	۰/۷۲۰	۰/۰۰۶

*مقادیر بعد از همسان سازی با سن، شاخص توده بدنی، تعداد و تحرک اسپرم

* بحث و نتیجه‌گیری:

این مطالعه نشان داد که پلی‌مورفیسم His447His ژن PPARγ می‌تواند در باروری زنان داوطلب IVF اثر مهمی داشته باشد. اثر سن بر روی تعداد تخمک‌های به دست آمده موافق با مطالعه‌های قبلی بود که نشان داد سن بالا می‌تواند باعث کاهش میزان باروری در زنان شود.[۱۵] هر چند که در مطالعه حاضر، افراد سن کم‌تری در مقایسه با مطالعه‌های مشابه داشتند[۱۶] که احتمالاً باعث کم شدن اثر سن بر روی سیستم تولید مثل می‌شود.

در مطالعه موتسابایشی و همکاران، نسبت تعداد تخمک‌های بارور به تعداد تخمک‌های بالغ حدود ۷۰ درصد و در مطالعه‌ای میزان حاملگی ۴۵ درصد گزارش شد.[۱۷و۱۸] که هر دو آمار نسبت به یافته‌های مطالعه حاضر بیش‌تر است. این ممکن است به علت وجود شرایط سخت محیطی یا عوامل خطر ژنتیکی بین افراد در سنین تولید مثل در جمعیت مورد مطالعه باشد. فعالیت PPARγ در فرآیندهایی از قبیل تعدیل در برداشت اسیدهای چرب، متابولیسم چربی‌ها و مصرف انرژی در کبد نقش کلیدی دارد.[۱۹] همچنین در تنظیم رشد و نمو فولیکول‌های تخمدان، اوولاسیون و بلوغ تخمک (از طریق القا و مهار در مراحل استروئیدوژنز)، آنژیوژنز و حتی آپوپتوزیس نیز مؤثر است.[۲۰و۲۱] این مراحل برای نمو و توسعه فولیکول و باروری در زنان ضروری است. به نظر می‌رسد مراحل نمو و توسعه فولیکول و باروری در زنان تحت تأثیر واریانت‌های ژنتیکی PPARγ باشند که ممکن است باعث تغییر در میزان بیان ژن یا در فعالیت این گیرنده هسته‌ای گردد.

در مطالعه حاضر، نسبت باروری در گروهی که پلی‌مورفیسم دیده نشد، در مقایسه با بیماران هتروزیگوت 447His کم‌تر بود. مطالعه‌ها نشان داده‌اند که فعال کننده‌های PPARγ باعث مهار بیان و فعالیت آنزیم آروماتاز در انسان در رده سلولی گرانولوزا می‌شوند.[۲۲] علاوه بر آن فعال کننده PPARγ باعث القای تغییر مسیر

Downloaded from journal.qums.ac.ir at 17:28 +0330 on Tuesday December 18th 2018

از سنتز آندروژن به سنتز زیستی پروژستین در سلول‌های تکا می‌شود که این قابل مقایسه با وضعیت انتقالی استروئیدوژنیک در محیط داخل رحمی متعاقب افزایش میزان LH است.[۲۳] این وضعیت پیشنهاد می‌کند که پاسخ گرانولوزا سل‌ها به آگونیست‌های PPARγ ممکن است به مراحل تمایز فولیکولی وابسته باشد.[۲۴]

پلی‌مورفیسم His447His که با نسبت باروری ارتباط دارد یک پلی مورفیسم تک نوکلئوتیدی کدون هم معنی در اگزون ۶ است. اگرچه پلی‌مورفیسم C→T در کدون ۴۴۷ نمی‌تواند باعث تغییر اسید آمینه در ساختار پروتئین شود، ولی در یک جایگاه مهم در دومن‌های عمل کننده ژن PPARγ واقع شده است که می‌تواند به طور مستقیم بر روی ساختار پروتئین و سطح بیان ژن آن اثر داشته باشد.[۲۵]

PPARγ به عنوان یک عامل رونویسی حساس به لیگاندف می‌تواند در تنظیم بیان ژن‌های ضروری در یک مرحله به خصوص طی مراحل اوولاسیون و همچنین بر روی میزان باروری تخمک‌ها و در نتیجه نمو و توسعه آنها در بلاستوسیت‌ها اثرگذار باشد.

به طور کلی این مطالعه مدارک جدیدی از اثرات مفید و معنی‌دار پلی‌مورفیسم His447His ژن PPARγ بر روی نسبت باروری را نشان داد. این ارتباط نشان داد که با مطالعه نشان‌گرهای ژنتیکی می‌توان زمینه‌های مطالعه‌های بعدی را فراهم کرد تا گام مهمی در بهبود و پیشرفت IVF با کارایی بیش‌تر در درمان ناباروری داشته باشیم.

*سپاس‌گزاری:

از شورای پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی قزوین و دانشگاه علوم پزشکی تبریز که هزینه این طرح تحقیقاتی مشترک را تقبل نموده‌اند، صمیمانه سپاس‌گزاری می‌شود.

* مراجع:

1. World Health Organization. Infertility, a tabulation of available data on prevalence of primary and secondary infertility. Geneva: WHO Programme on Maternal and Child Health and Family Planning, Division of Family Health 1991

2. Rees WD, McNeil CJ, Maloney CA. The roles of PPARs in the fetal origins of metabolic health and disease. PPAR Res 2008; 2008: 459030

3. Fournier T, Tsatsaris V, Handschuh K, et al. PPARs and the placenta. Placenta 2007 Feb-Mar; 28(2-3): 65–76

4. Gremlich S, Fratta S, Rebellato E, et al. Interleukin-1 receptor antagonist gene (IL-1RN) polymorphism is a predictive factor of clinical pregnancy after IVF. Hum Reprod 2008 May; 23(5): 1200–6

5. Froment P, Gizard F, Defever D, et al. Peroxisome proliferator-activated receptors in reproductive tissue: from gametogenesis to parturition. J Endocrintol 2006 May; 189(2): 199-209

6. Minge CE, Robker RL, Norman RJ. PPAR gamma: coordinating metabolic and immune contributions to female fertility. PPAR Res 2008; 2008: 243791

7. Chinetti-Gbaguidi G, Fruchart JC, Staels B. Role of the PPAR family of nuclear receptors in the regulation of metabolic and cardiovascular homeostasis: new pproaches to therapy. Curr Opin Pharmacol 2005 Apr; 5(2): 177-83

8. Perret B, Mabile L, Martinez L, et al. Hepatic lipase: structure/function relationship, synthesis, and regulation. J Lipid Res 2002 Aug; 43(8): 1163-9

9. Antoine HJ, Pall M, Trader BC, et al. Genetic variants in peroxisome proliferator-activated receptor gamma influence insulin resistance and testosterone levels in normal women, but not those with polycystic ovary syndrome. Fertil Steril 2007 Apr; 87(4): 862-9

Downloaded from journal.qums.ac.ir at 17:28 +0330 on Tuesday December 18th 2018

10. Cui Y, Miyoshi K, Claudio E, et al. Loss of the peroxisome proliferation-activated receptor gamma (PPARgamma) does not affect mammary development and propensity for tumor formation but leads to reduced fertility. J Biol Chem 2002 May 17; 277(20): 17830-5

11 -Minge CE, Robker RL, Norman RJ. PPAR Gamma: Coordinating Metabolic and Immune Contributions to Female Fertility. PPAR Res 2008; 2008: 243791-243791.

12. Gu BH, Baek KH. Pro12Ala and His447His polymorphisms of PPAR-gamma are associated with polycystic ovary syndrome. Reprod Biomed Online 2009 May; 18(5): 644-50

13. Minge CE, Ryan NK, Van Der Hoek KH, et al. Troglitazone regulates peroxisome proliferator-activated receptors and inducible nitric oxide synthase in murine ovarian macrophages. Biol Reprod 2006 Jan; 74(1): 153-60

14. Tok EC, Aktas A, Ertunc D, et al. Evaluation of glucose metabolism and reproductive hormones in polycystic ovary syndrome on the basis of peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR)-gamma2 Pro12Ala genotype. Hum Reprod 2005 Jun; 20(6): 1590-5

15. Weiss NS, Ure CL, Ballard JH, et al. Decreased risk of fractures of the hip and lower forearm with postmenopausal use of estrogen. N Engl J Med 1980 Nov 20; 303(21): 1195-8

16. Thyzel E, Siegling S, Tinneberg HR, et al. Age dependent assessment of TFPI levels in follicular fluid of women undergoing IVF. Clin Chim Acta 2005 Nov; 361(1-2): 176-81

17. Matsubayashi H, Sugi T, Arai T et al. IgG-antiphospholipid antibodies in follicular fluid of IVF-ET patients are related to low fertilization rate of their oocytes. Am J Reprod Immunol 2006 May; 55(5): 341-8

18. Von Wald T, Monisova Y, Hacker MR, et al. Age-related variations in follicular apolipoproteins may influence human oocyte maturation and fertility potential. Fertil Steril 2010 May 1; 93(7): 2354-61

19. Auwerx J, Cock TA, Knouff C. PPAR-gamma: a thrifty transcription factor. Nucl Recept Signal 2003; 1: e006

20. Froment P, Gizard F, Defever D, et al. Peroxisome proliferator-activated receptors in reproductive tissues: from gametogenesis to parturition. J Endocrinol 2006 May; 189(2): 199-209

21. Kwintkiewicz J, Nishi Y, Yanase T, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma mediates bisphenol A inhibition of FSH-stimulated IGF-1, aromatase, and estradiol in human granulosa cells. Environ Health Perspect 2010 Mar; 118(3): 400-6

22. Mu YM, Yanase T, Nishi Y, et al. Insulin sensitizer, troglitazone, directly inhibits aromatase activity in human ovarian granulosa cells. Biochem Biophys Res Commun 2000 May 19; 271(3): 710-3

23. Schoppee PD, Garmey JC, Veldhuis JD. Putative activation of the peroxisome proliferator-activated receptor gamma impairs androgen and enhances progesterone biosynthesis in primary cultures of porcine theca cells. Biol Reprod 2002 Jan; 66(1): 190-8

24. Komar CM, Curry TE Jr. Inverse relationship between the expression of messenger ribonucleic acid for peroxisome proliferator-activated receptor gamma and P450 side chain cleavage in the rat ovary. Biol Reprod 2003 Aug; 69(2): 549-55

25. He W. PPARgamma2 polymorphism and human health. PPAR Res 2009; 2009: 849538