



Kandidaatintutkielma

Ylipainon vaikutus kohdun limakalvon vastaanottavuuteen

Saara Kärki

Sisällysluettelo

Käytetyt lyhenteet

Sisällys

1. Sisällysluettelo

1. Johdanto	4
2. Kohdun anatomia ja kerrokset	4
2.1 Kohdun limakalvon kierto	5
2.2 Kuukautiskierto sekä kohdun morfologia.....	7
2.3 Hypotalamus-aivolisäke-munasarja-akseli (HPO-akseli)	8
2.4 Estrogeeni- ja progesteronisignaloinnin vaikutus kohtuun	11
2.5 Kohdun muutokset raskauden aikana.....	12
3. Hedelmöittyminen	12
3.1 Hedelmöitymisikkuna.....	13
3.2 Kiinnittyminen.....	15
3.3 Desidualisaatio	16
4. Metaboliset muutokset ylipainoisilla	17
4.1 Lihavuuden vaikutus progesteronin ja estrogeenin tuotantoon.....	19
4.2 Ylipainon vaikutus hedelmöitymisikkunaan ja kohdun vastaanottavuuteen	20
5. Yhteenveto	20
6. Kirjallisuusviitteet	20

Käytetyt lyhenteet

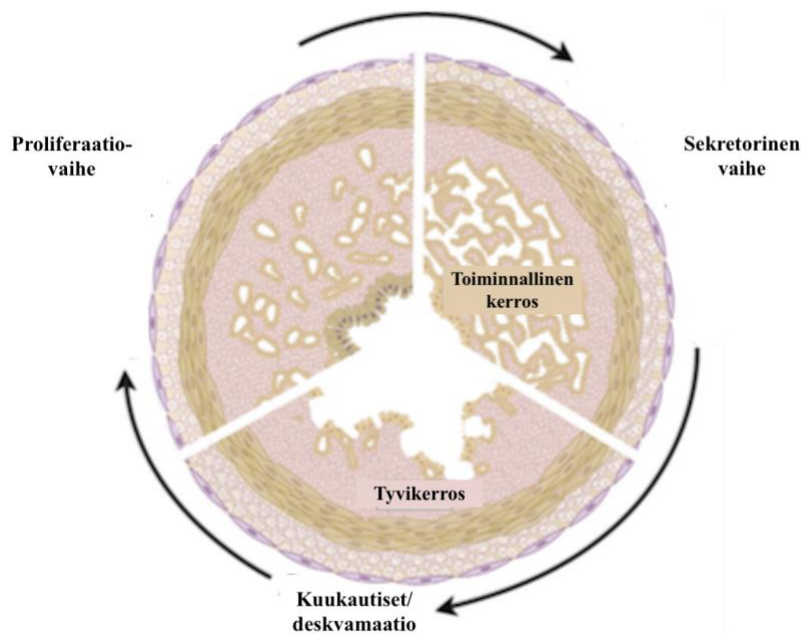
E2	estradioli
P4	progesteroni
hCG	istukkagonadotropiini
GnR	follitropiini
LH	lutropiini
HPO-akseli	hypotalamus-aivolisäke-munasarja – akseli
PLC	fosfolipaasi C –entsyymi
PIP ₂	fosfatidyli-inositoli 4,5-bifosfaatti
IP ₃	inositoli 1,4,5-trifosfaatti
DAG	diasyyliglyseroli
PKC	proteiinikinaasi C
IGF	insuliininkaltainen kasvutekijä
ZP ₁	glykoproteeini1
ZP ₂	glykoproteeini2
ZP ₃	glykoproteeini3
ZP ₄	glykoproteeini4
MUC1	polymorfinen soluväliaineproteiini Musiini1
HB-EGF	hepariinia sitova egf-kaltainen kasvutekijä
ERA-testi	kohdun limakalvon vastaanottavuustesti
IGFBP-1	insuliinin kaltaista kasvutekijää sitova proteiini 1
PRL	prolaktiini
BMI	painoindeksi, Body Mass Index
SHGB	sukupuolihormonia sitova proteiini
PCOS	munasarjojen polykystinen oireyhtymä
IVF	koeputkihedelmoitys, in vitro -fertilisaatio

1. Johdanto

Ensisynnyttäjien kohonnut keski-ikä on lisännyt tahatonta lapsettomuutta maailmanlaajuisesti (*Fertility and ageing ESHRE Capri Workshop Group*, 2005). Arvioiden mukaan Suomessakin joka viides pari kärsii jossakin vaiheessa tahattomasta lapsettomuudesta (Tiitinen 2022). Samaan aikaan laskevan hedelmällisyyden kanssa ylipaino lisääntyy maailmanlaajuisesti (World Health Organization 2021). Tässä kandidaattitutkielmassa tutkitaan näiden kahden välistä yhteyttä.

2. Kohdun anatomia ja kerrokset

Kohtu on lisääntymiselin, jota nisäkkäät tarvitsevat jälkeläisten saamiseen. Kohdun tehtävä on luoda otollinen ympäristö alkion kiinnittymiselle sekä vaalia ja suojella sikiötä läpi raskauden. Hedelmällisessä iässä olevilla naisilla kohtu valmistautuu tähän tehtävään samalla syklillä joka kuukausi. Kohtu on osa naisen sukuelimistöä ja se sijaitsee peräsuolen ja virtsarakon välissä alavatsalla. Kohtu jaetaan kohdunrunkoon (*corpus uteri*) sekä kohdunkaulaan (*cervix uteri*). Kohtu koostuu kolmesta kerroksesta: limakalvosta (*endometrium*), lihaskerroksesta (*myometrium*) sekä päällyskalvosta (*perimetrium*). Kohdun limakalvo jaetaan kahteen kerrokseen. Laajempi osa, kaksi kolmasosaa, on toiminnallista kerrosta (*stratum functionalis*), joka vuotaa kuukautisissa pois. (Heikinheimo & Tapanainen 2019a). Toiminnallinen kerros koostuu kerrostuneesta levyepiteelistä ja lieriöepiteelistä (Cooke *et al.* 2018). Uuden kierron alussa toiminnallisen kerroksen alapuolella olevassa tyvikerroksessa (*stratum basalis*) sijaitsevat kantasolut tuottavat strooma-, endo- ja epiteelisoluja syntyvään toiminnalliseen kerrokseen (Sasson & Taylor 2008, Heikinheimo & Tapanainen 2019a) (Kuva 1).

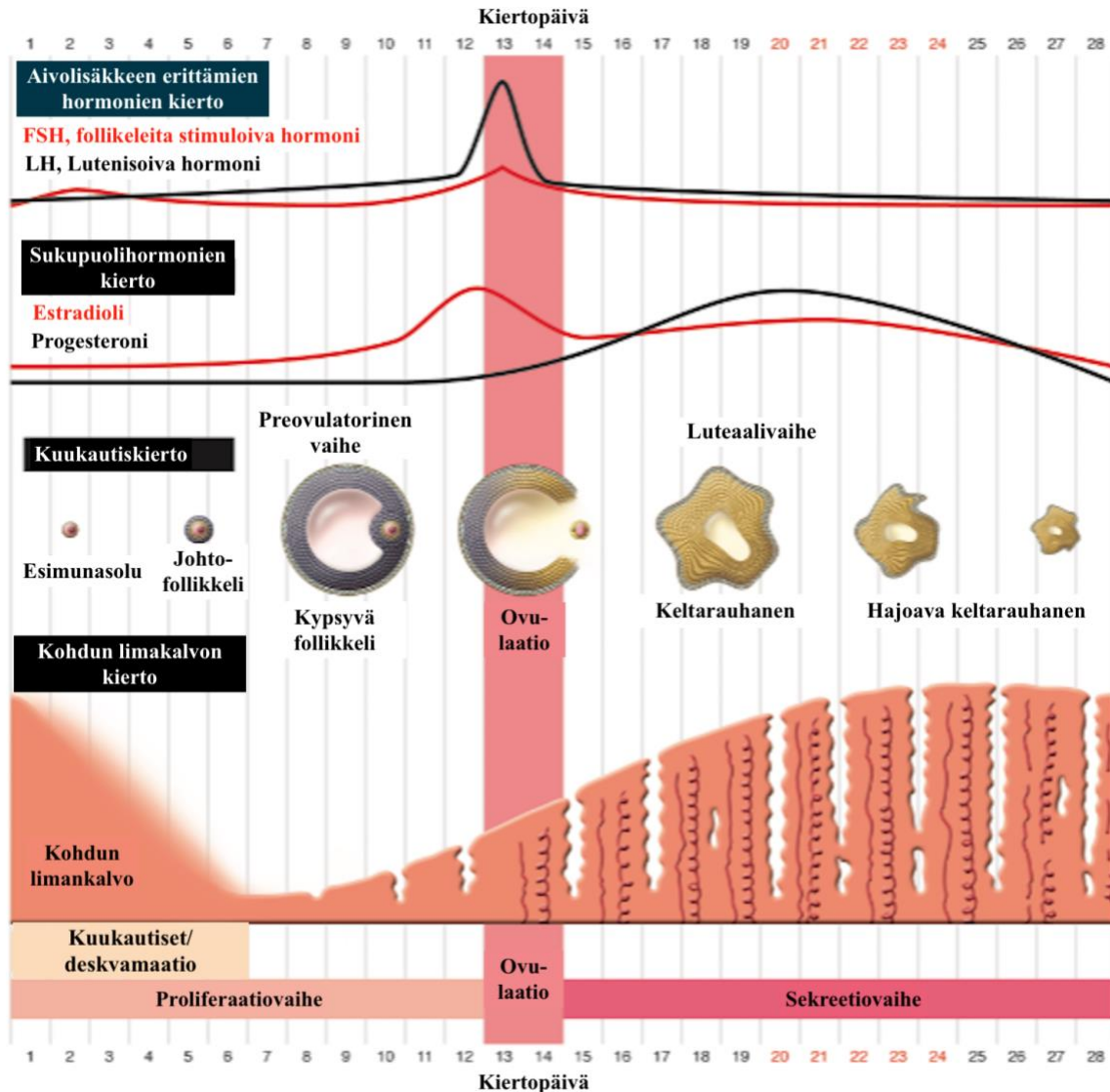


Kuva 1. Kaavakuva kohdun limakalvosta sekä sen kierrosta. Kierto alkaa kuukautisista, jolloin toiminnallinen kerros vuotaa pois. Kuukautisten loppuvaiheessa kohdun limakalvolla on vain tyvikerros, ennen kuin uusi toiminnallinen kerros alkaa muodostua seuraavien kymmenen päivän aikana vasteena munasarjojen tuottamalle estrogeenille. Sekretorinen vaihe alkaa ovulaation jälkeen ja kestää noin kaksi viikkoa. (Kuva suomennettu ja muokattu lähteestä Cooke *et al.* 2018)

2.1 Kohdun limakalvon kierto

Hormonit vaikuttavat kohdun limakalvon rakenteeseen ja saavat sen reagoimaan kuukautiskierron vaiheiden mukaan. Tärkeimmät hormonit ovat estradioli (E2) sekä progesteroni (P4). Kuukautiskierron aikana kohdun läpikäymät vaiheet voidaan jaotella kolmeen eri osaan, joita kutsutaan kasvuvaiheeksi (proliferaatio), eritysvaiheeksi (sekreetio) sekä kuukautisvaiheeksi (deskvamaatio) (Heikinheimo & Tapanainen 2019a). Estradiolin ansiosta limakalvo paksuuntuu ja progesteronin ansiosta se kypsyy (Kuva 2). Jos raskaus alkaa, alkion trofoblastikudos ryhtyy erittämään istukkagonadotropiinia (hCG). (Heikinheimo & Tapanainen 2019a). Jos taas raskaus ei ala, valtaosa kohdun limakalvon funktionaalisesta kerroksesta vuotaa pois. Rakenteelliset, geneettiset sekä hormonaaliset poikkeamat kohdun limakalvossa vaikuttavat alkion mahdollisuuksiin kiinnittyä ja jatkaa kehittymistään sikiöksi (Pierson 2003, Kao *et al.* 2003). Yksi kohdun limakalvon rakenteista, joka vaikuttaa alkion mahdollisuuksiin kiinnittyä, on kohdun limakalvon rauhaset. Limakalvon rauhaset sijaitsevat kohdun limakalvon tyvikalvossa, jossa ne ovat levittäytyneet vaakatasossa (Yamaguchi *et al.*

2021). Nämä rauhaset ovat kasvuvaiheen aikana yksinkertaisia putkirakenteita (Heikinheimo & Tapanainen 2019a) ja häiriöt rauhasen kehittämisessä aiheuttavat hedelmättömyyttä (Cooke *et al.* 2018). Kohdun limakalvon rauhasen puutteellista toimintaa kutsutaan sekreetiovaiheen virheeksi. Sen uskotaan olevan merkittävässä roolissa varhaisiin keskenmenoihin. Tutkimuksissa on havaittu, että kohdun proteiinien pitoisuus vaihtelee niin kuukautiskierron mukaan. Lisäksi pitoisuuksissa on eroja hedelmällisten ja hedelmättömien naisten kesken. Eläinkokeissa on havaittu, että rauhasen reaktiotuotteet sekä niiden erittämät aineet vaikuttavat alkion selviytymiseen ja kiinnittymiseen. Myös ihmisiltä otetut koepalakoheet tukevat käsitystä, jonka mukaan ensimmäisen kolmanneksen aikana ennen sikiön ja äidin välisen vuorovaikutuksen käynnistymistä, rauhasen erittämällä aineilla on oleellinen merkitys alkion ja istukan selviytymiseen. Ravintoaineiden tuoton lisäksi rauhasilla on epäilty olevan rooli kasvutekijöiden tuotannossa, jotka säätelevät istukan kehitystä (Kelleher, Demayo and Spencer, 2019).



Kuva 2. Naisen kuukautiskierto. Kohdun limakalvo käy läpi kuukausittaisen kierron. Kuukautisten jälkeen, ennen ovulaatiota, kohdun limakalvo on proliferaatiovaiheessa, jolloin se on ohut. Ovulaatiota koittaa kierron keskivaiheessa, jolloin kohdun limakalvo paksunee ja sen rauhaset ryhtyvät valmistamaan limakalvoa alkion kiinnittymistä varten. Vaihetta kutsutaan sekreetiovaiheeksi. Kuvassa punaisella on merkitty ne päivät, jolloin kohdun limakalvo on vastaanottavaisimmillaan alkion kiinnittymiselle. (Kuva suomennettu ja muokattu lähteistä Lim & Wang 2010, Heikinheimo & Tapanainen 2019a)

2.2 Kuukautiskierto sekä kohdun morfologia

Kuukautiset alkavat tyttöjen tullessa hedelmälliseen ikään. Kuukautiskierto kestää keskimäärin 28 päivää ja sinä aikana vuorotellen toisessa munasarjassa yksi munarakkula lähtee kehittymään dominoivaksi rakkulaksi, johtofollikkeliksi. Sen saavutettua lakipisteensä,

munarakkula puhkeaa ja munasolu vapautuu munajohtimeen. Jos munasolu ei hedelmöity, alkavat kuukautiset ja kuukautiskierto käynnistyy uudestaan (Heikinheimo & Tapanainen 2019b).

Tämä jaksottainen tapahtuma on seurausta aivolisäkkeen etulohkon erittämästä follikuleita stimuloivasta hormonista (folliotropiini, FSH), joka saa munasarjat tuottamaan estrogeeniä (Kuva 1). Kaikki esimunasolut tuottavat estradiolia (Mesiano & Jones 2017). Kun verenkiertoon vapautunut estradioli sitoutuu kohdun limakalvon reseptoreihin, kohdun limakalvon solut jakautuvat nopeasti ja näin solukalvo paksuuntuu ja valmistuu vastaanottamaan alkion (Jabbour *et al.* 2006). Tätä vaihetta kutsutaan preovulatoriseksi vaiheeksi.

Lisääntyneen estrogeenin vaikutuksesta hypotalamus erittää gonadotropiinien vapauttajahormonia (gonadoliberiini, GnRH), joka saa aikaan lutenisoivan hormonin (lutropiini, LH) ja FSH:n runsaan erittymisen aivolisäkkeestä (Kuva 1). Tätä kutsutaan ovulaatioksi ja se saa munasolun irtoamaan munarakkulasta (Heikinheimo & Tapanainen 2019c).

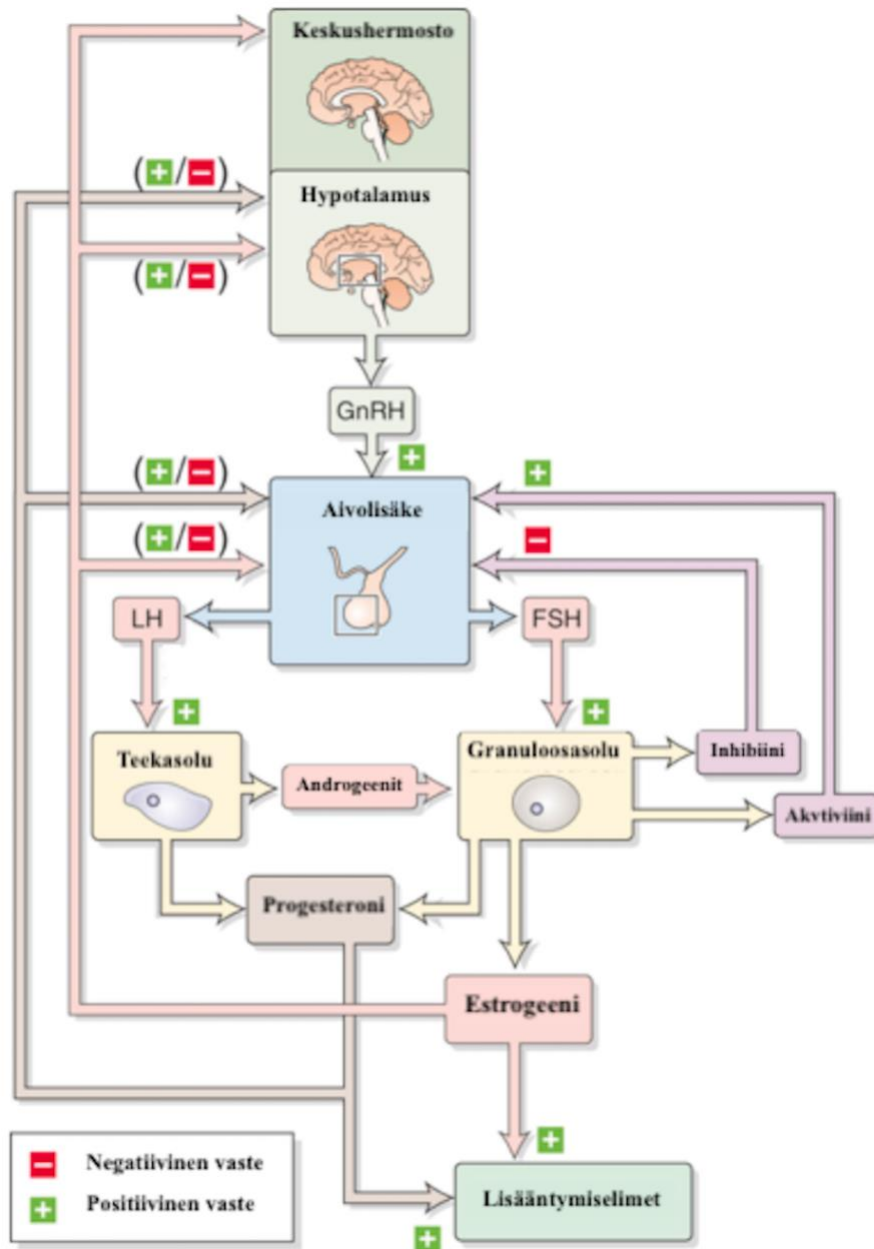
Munarakkula, jossa johtofollikkeli kasvoi, kehittyy puhjettuaan keltarauhaseksi (corpus luteum). Keltarauhanen erittää runsaasti progesteronia sekä kohtalaisesti estrogeeniä. Tätä kutsutaan keltarauhas- eli luteaalivaiheeksi (Kuva 1). Progesteroni valmistaa kohdun limakalvoa morfologisia muutoksia eli desidualisaatiota varten. Sitä tarvitaan, jotta alkio voi kiinnittyä ja raskaus alkaa (Tuuri & Sainio 2019). Kierron viimeisinä päivinä progesteronin tuotanto vähenee radikaalisti, jos hedelmöittynyt alkio ei kiinnity kohtuun. Tämä saa aikaan luteolyyysin, eli keltarauhasen kutistumisen. Keltarauhanen muuttuu tukikudokseksi ja sitä kutsutaan nimellä corpus albicans. Keltarauhasen kutistuminen saa kuukautiset alkamaan (Heikinheimo & Tapanainen 2019c).

2.3 Hypotalamus-aivolisäke-munasarja-akseli (HPO-akseli)

Kuukautiskierto koostuu munasarjoissa ja kohdussa tapahtuvista jaksottaisista muutoksista (Mesiano & Jones 2017). Tätä jaksotusta säädelään hypotalamus-aivolisäke-munasarja – akselin (HPO) kautta (Kuva 3). Akselin tärkein hormoni on gonadotropiinia vapauttava hormoni (gonadoliberiini, GnRH), jonka vapauttaminen tai estäminen vaikuttaa muiden hormonien toimintaan. Hypotalamus kuuluu keskushermostoon ja siellä sijaitsevat neuronit syntetisoivat, säilövät ja vapauttava GnRH:n sykäyksittäin. Hypotalamus on yhteydessä aivolisäkkeeseen, jonka etulohkosta erittyvät FSH ja LH. Mainitut hormonit saavat munasarjoissa aikaan vasteen, joka vaikuttaa kohdun limakalvoon.

Kun GnRH kulkeutuu aivolisäkkeeseen, se sitoutuu G-proteiniyhteyksiseen reseptoriin, joka on yhdistetty G α_q -proteiiniin. Tämä taas aktivoi fosfolipaasi C –entsyymin (PLC), joka pilkkoo solukalvon rasvahapon fosfatidyli-inositoli 4,5-bifosfaatin (PIP₂) kahdeksi toisiolähetiksi: inositoli 1,4,5-trifosfaatiksi (IP₃) ja diasyyli glyseroliksi (DAG). IP₃ stimuloi kalsiumin vapautumista, joka puolestaan stimuloi FSH:n ja LH:n syntetisointia ja erittymistä eksosytoosilla. Diasyyli glyseroli stimuloi proteiinkininaasi C:tä (PKC), joka lisää LH:a ja FSH:a koodaavien geenien ekspressiota (Mesiano & Jones 2017).

Aivolisäkkeen GnRH-reseptorien herkkyys vaihtelee kuukautiskierron mukaan. Preovulatisen vaiheen alussa reseptorien herkkyys on heikompi kuin myöhemmin kierrossa. Vasteena FSH:lle sekä LH:lle munasarjat ryhtyvät tuottamaan ja erittämään estrogeeniä ja progesteronia, mutta myös inhibiiniä ja aktiviiniä. Inhibiini ja aktiviini ovat glykoproteiineja, joista inhibiini vähentää FSH:n eritystä ja aktiviini lisää sitä. Ne osallistuvat näin hormonitasapainon sekä aivolisäkkeen palautejärjestelmän säätelyyn. HPO-akseli toimii positiivisen ja negatiivisen palautejärjestelmän alaisena. Estrogeeni ja progesteroni säätelevät aivolisäkkeen lisäksi myös hypotalamuksen palautejärjestelmää. Valtaosan kierrosta ne säätelevät palautejärjestelmiä negatiivisesti, eli hillitsevät LH:n ja FSH:n eritystä. Estradioli aiheuttaa negatiivisen palautevaikutuksen niin korkeana kuin matalana konsentraationa, kun taas progesteroni saa aikaan vasteen ainoastaan sen konsentraation ollessa korkea. Estradioli vaikuttaa GnRH-neuroihin epäsuorasti stimuloimalla välihermosoluja, jotka inhiboivat GnRH:ta erittäviä neuroneja. Inhibointi tapahtuu gamma-aminohappovoi välittäjäaineen avulla (Mesiano & Jones 2017).



Kuva 3. Hypotalamus-aivolisäke-munasarja-akseli. Keskushermostoon kuuluvan hypotalamuksen neuronit syntetisoivat, säilövät ja erittävät gonadotropiinia vapauttavaa hormonia (gonadoliberiini, GnRH), joka saa aivolisäkkeen syntetisoimaan sekä erittämään FSH:ta sekä LH:ta. LH sitoutuu teekasolujen reseptoreihin, jotka kiihdyttävät progesteronin sekä androgeenien tuottoa. Granuloosasolut syntetisoivat androgeeneista estrogeeniä. FSH puolestaan saa granuloosasolut tuottamaan estrogeenia sekä aivolisäkkeen palautusjärjestelmään vaikuttavia inhibiiniä sekä aktiviiniä. Progesteroni ja estrogeeni vaikuttavat negatiivisen sekä positiivisen palautejärjestelmän kautta niin aivolisäkkeeseen kuin hypotalamukseen. (Kuva muokattu ja suomennettu lähteestä Mesiano & Jones, 2017)

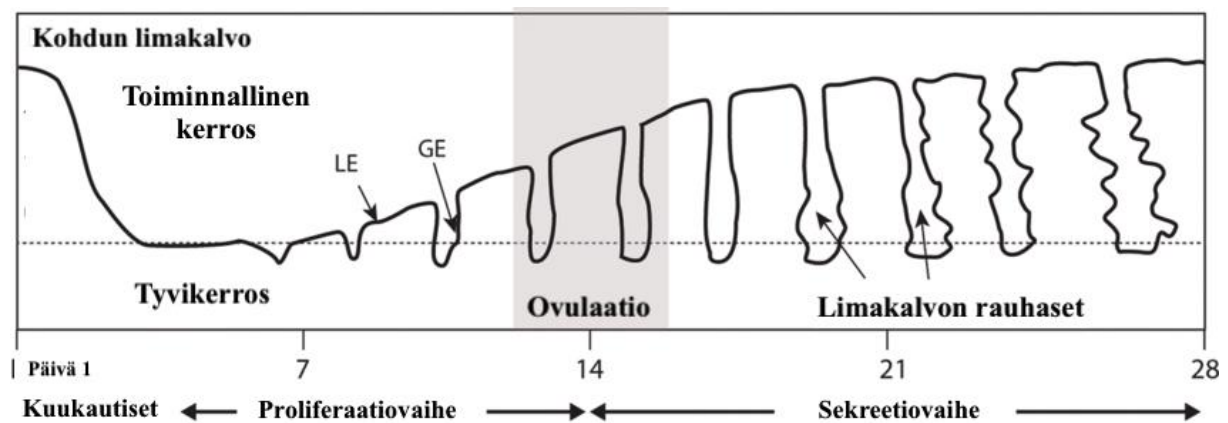
2.4 Estrogeeni- ja progesteronisignaloinnin vaikutus kohtuun

Estrogeenin ja progesteronin sitoutuminen kohdun solujen reseptoreihin säätelee kohtusolujen toimintaa (Yajima 1985). Kuukautiskierron aloittava kohdun limakalvon hajoaminen johtuu keltarauhasen toiminnan hiipumisesta, joka taas johtuu estrogeeni- ja progesteronitasojen tippumisesta. Varsinkin progesteronipitoisuuden tippuminen saa spiraalivaltimot, jotka suonittavat funktionaalista kerrosta, supistumaan. Se taas johtaa funktionaalisen kerroksen kuolioon (Heikinheimo & Tapanainen 2019c).

Estrogeeni ja progesteroni ovat rasvaliukoisia hormoneja, jotka sitoutuvat kohdun solujen reseptoreihin. Kummallakin hormonilla on niin tumareseptoreita kuin solukalvoreseptoreita. Solukalvoreseptorit ovat rakenteeltaan sukua G-proteeenikytkentäisille reseptoreille ja tumareseptorit taas luokitellaan transkriptiotekijöiksi, sillä ne voivat vaikuttaa suoraan solun geeniekspressioon (Patel *et al.* 2014).

Kohdun kasvuvaiheessa kohoavan estrogeenipitoisuuden ansiosta estrogeenireseptorien määrä kasvaa ja saavuttaa huippunsa preovulativisessa vaiheessa. Samalla myös kohdun limakalvon solukko jakaantuu ja limakalvo paksuuntuu. Näitä estrogeenin vaikutuksia välittää insuliininkaltainen kasvutekijä (IGF). Tässä vaiheessa kohdun limakalvon rauhaset ovat yksinkertaisia ja putkimaisia. Kun ovulaatio on tapahtunut, estrogeenireseptorien määrä romahtaa (Mesiano & Jones 2017, Heikinheimo & Tapanainen 2019c).

Progesteroni vaikuttaa kohdun limakalvon kanta- ja epiteelisoluihin sekä kohdun lihaskerroksen sileisiin lihassoluihin. Eritysvaiheessa kasvava progesteronipitoisuus saa limakalvon solujen jakaantumisen hidastumaan ja putkimaiset rauhaset muuttumaan mutkikkaiksi (Kuva 4) (Patel *et al.* 2014).



Kuva 4. Limakalvon rauhasen muodon muuttuminen kuukautiskierron mukaan. (Kuva muokattu ja suomennettu lähteestä Chumduri & Turco 2021)

2.5 Kohdun muutokset raskauden aikana

Kohtu käy läpi peräkkäisiä uusiutumisia niin hormonaalisen kierron aikana, raskausaikana kuin synnytyksen jälkeen (Cooke *et al.* 2018). Raskauden aikana kohtu muuttuu valtavasti (St-Germain *et al.* 2020). Kohdun mukautuminen raskauteen on yksi aktiivisimmista kudoksen uudelleenmuokkaantumista, joita ihmiskehossa voi tapahtua. Tämä koskee niin anatomisia, fysiologisia kuin biokemiallisia muutoksia. Kohdun kapasiteetti kasvaa raskauden aikana jopa viidestäsadasta tuhatkertaiseksi (Ramsey, 1994). Ennen raskautta kohtu painaa noin sata grammaa. Raskauden aikana sen paino kasvaa reiluun kiloon, koska kohdun lihaskerroksen lihassolut suurentuvat. Tätä kutsutaan hypertrofiaksi. Samalla lisääntyvät kohdun soluväline sekä sidekudos (Ekholm, 2019).

Raskaus jaetaan kolmeen vaiheeseen, ensimmäiseen, toiseen ja viimeiseen kolmannekseen. Ensimmäisen kolmanneksen aikana kohtu kasvaa enemmän kuin sikiö, joka kasvaa noin viisisenttiseksi, mutta kohdun koko jopa kaksin- tai kolminkertaistuu. Tuolloin sikiö myös sijaitsee kohdun runko-osassa (Ekholm 2019).

Jo aiemmin mainitun ravintoaineiden erittämisen lisäksi kohdun limakalvon rauhaset erittävät raskauden ensimmäisen kolmanneksen ajan kasvutekijöitä villusten väliseen tilaan. Niiden ansiosta syntyy mikroympäristö, joka stimuloi trofoblastisolujen lisääntymistä ja erikoistumista, jota tarvitaan alkion ihanteelliseen kasvuun ja kehitykseen (Kelleher, Demayo and Spencer, 2019).

Alkion kiinnittyessä kohtuun alkion trofoblastikudos ryhtyy erittämään istukkagonadotropiinia (hCG) (Heikinheimo & Tapanainen 2019a). hCG:llä on tärkeä tehtävä, sillä se vastaa keltarauhasen toiminnasta lähes koko ensimmäisen raskauskolmanneksen ajan (Ekholm, 2019). Kyseistä hormonia käytetään myös raskauden toteamiseen, sillä raskaustestit perustuvat hCG-hormonin havaitsemiseen virtsasta. Toisen raskauskolmanneksen aikana sikiö täyttää myös kohdun alaosan (istmuksen), joka venyy sikiön kasvaessa (Ekholm 2019).

3. Hedelmöittyminen

Hedelmöittyminen on tapahtumasarja, jonka seurauksena naaraan ja uroksen haploidit gameetit yhdistyvät ja uusi yksilö saa alkunsa. Tapahtumasarja saa alkunsa siittiösolun tunkeutuessa munasolua ympäröivän korona radiatan läpi ja päättyy siihen, kun gameetit yhdistyvät (Carlsson B. 2019). Kun siittiösolut läpäisevät korona radiatan ne suuntaavat kohti *zona pellucidaa*. *Zona pellucida* on munasolun pinnalla oleva rakenne, joka koostuu pääosin filamenteista. Nämä filamentit ovat polymerisoituneita perusyksiköitä, jotka koostuvat neljästä eri glykoproteiinista. Glykoproteiinit on numeroitu yhdestä neljään: ZP₁, ZP₂, ZP₃ ja ZP₄.

Filamentit muodostavat verkkomaisen rakenteen glykoproteiinien ZP₁ ja ZP₄ välillä jaksottaisesti sijaitsevien ristisiltojen avulla. Ihmisillä *zona pellucida* on vain 13 µm paksuinen (Carlsson B. 2019). Hedelmöittymisen kannalta oleellinen glykoproteiini on ZP₃, sillä siittiösolut kiinnittyvät nimenomaan sen reseptoreihin. Tämä tapahtuu pintaproteiinin avulla. Kiinnittymistä seuraa akrosomaalinen reaktio, joka vapauttaa hedelmöittämisessä tarvittavat proteolyttiset entsyymit (Sainio & Sariola, 2015). Vasta akrosomaalisen reaktion jälkeen siittiösolu pääsee kunnolla porautumaan *zona pellucidan* läpi ja yhdistymään munasolun solukalvon kanssa (Carlsson B. 2019). Siittiösolun solukalvolla oleva proteiini IZUMO1 sitoutuu munasolun solukalvon JUNO –reseptoriin (Bianchi *et al.* 2014, Inoue *et al.* 2005). Tunkeutuminen saa munasolun sisäisen kalsiumpitoisuuden nousemaan ja kalvopotentiaalin muuttumaan niin, etteivät muut siittiöt kykene läpäisemään *zona pellucidaa*. Näin vältetään polyspermialta, joka estäisi normaalin alkiokehityksen (Carlsson B. 2019). Siittiösolun kromosomiston disulfididistosten purkautuminen saa perintöaineksen levittäytymään ja tumasta tulee esituma. Siittiösolun yhdistyminen munasoluun saa metafaasiin pysähtyneen munasolun jatkamaan meiosisia loppuun. Kun munasolun ja siittiösolun esitumat yhdistyvät, hedelmöittäminen päättyy alkiokehityksen (Carlsson B. 2019).

3.1 Hedelmöittämisikkuna

Kuukautiskierron aikana kohdun limakalvossa tapahtuvat muutokset ovat oleellisia, jotta hedelmöittäminen voi onnistua. Muutokset tapahtuvat, jotta limakalvo on valmis vastaanottamaan alkion. Ihmisillä tämä kiinnittymisikkuna, eli ajankohta, jolloin alkion on mahdollista kiinnittyä kohdun limakalvoon, ilmenee keskimäärin kiertopäivinä 19-23 tai 6-10 päivää ovulaation jälkeen (Harper 1992, Blesa *et al.* 2014, Paria *et al.* 2001). Kiinnittymisikkunan aikana kohdun limakalvon rauhaset muuttuvat putkimaisista mutkikkaiksi ja epäsäännöllisiksi. Epiteelisolujen ulostyöntyneiden solukalvon osasten, pinopodien, vakuolit avautuvat kohtuonteloon, stroomasolut turpoavat ja tulevat joustavimmiksi ja tyvikerros käy läpi desidualisaation (Diaz-Gimeno *et al.* 2013).

Pinopodit ovat kooltaan 5-10 µm ja niiden uskotaan olevan merkki kiinnittymisajankohdasta, sillä niitä ilmenee kohdun limakalvolla vain kohdun ollessa vastaanottavainen alkioille (Gordon 1975, Psychoyos 1986). Pinopodeja on tutkittu ja niiden merkityksestä on käytä keskustelua jo vuosikymmeniä (Jin *et al.* 2017). Niitä kutsutaan myös uterodomeiksi (Quinn *et al.* 2020). Ensimmäiset huomiot pinopodeista tehtiin hiirillä ja rotilla. Niitä esiintyy noin neljä päivää kestävän kiinnittymisikkunan aikana (Nikas 2000), jolloin ne muodostavat kohdun limakalvolle kukkamaisen rakenteen (Nikas 1999). Pinopodien uskotaan reagoivan hormoneihin. Etenkin

progesteroni vaikuttaa positiivisesti niiden kehittymiseen. Myös adrenomedulliini ja GnRH-agonisti korreloivat positiivisesti pinopodien kehittymisen kanssa. Sen sijaan kohonneet testosteronipitoisuudet puolestaan vähentävät pinopodeja. Vielä ei ole selvinnyt, erittävätkö pinopodit itsessään hormoneja (Mokhtar *et al.* 2014, Matson *et al.* 2017, Zhou *et al.* 2017). Pinopodit voidaan luokitella niiden muodon mukaan joko kehittyviin, kypsiin tai surkastuviin. Pinopodien esiintyvyyden ja onnistuneen alkion kiinnittymisen välillä on havaittu yhteys (Nikas & Aghajanova 2002). Yksi syy, joka hidastaa pinopodien merkityksen osoittamista kiinnittymisikkunan ajankohdan määrittämiseen, on pinopodien oikeanlainen mittaaminen. Toiset ovat keskittyneen mittaamaan pinta-alaa, jonka ne peittävät kohdun limakalvolla (Nardo *et al.* 2002), kun taas toiset ovat keskittyneet niiden luokittelun määrittelyyn (Nikas & Aghajanova 2002). Onpahan osa yhdistänyt niin pinopodien määrän kuin luokituksen (Oborna *et al.* 2004, Xu *et al.* 2012).

Kohdun limakalvolla tapahtuva kiinnittymisikkunan avautuminen näkyy myös molekulaarisella tasolla. Silloin kohdun limakalvon solujen progesteronin ja estrogeenin tumareseptorit vähenevät, kun taas stroomasoluissa näiden reseptorien määrä pysyy samana (Brenner *et al.* 1990). Musiini1 (MUC1) on musiinien kaltainen glykosyloitu, polymorfinen soluväliaine proteiini. Progesteroni säätelee tätä kohdun limakalvon solujen tuottaman glykoproteiinin eritystä (Hey *et al.* 1994). Integriinit ovat solun pinnalla olevia soluväliainereseptoreita, jotka koostuvat kahdesta $\alpha\beta$ -heterodimeeristä. Ne välittävät sekä solujen keskinäistä että solun ja väliaineen yhteen kasvua. Kolmen eri integriinin ($\alpha1\beta1$, $\alpha4\beta1$ ja $\alpha v\beta3$) on havaittu ilmentävän ainutlaatuista kaavaa kiinnittymisikkunan aikana (Lessey 2002). Varsinkin integriini $\alpha v\beta3$:n ilmentyminen pinopodien kärjessä kohdun vastaanottavimmalla hetkellä viittaa niillä olevan merkitystä kiinnittymisen alkamiseen (Aplin *et al.* 1996, Lessey 2002).

Osteopontiini on glykoproteiini, jota kohdun limakalvon epiteelisolut tuottavat ja erittävät kohtuonteloon kiinnittymisen aikana. Kohtuontelossa osteopontiini sitoutuu aiemmin mainittuun $\alpha v\beta3$ -integriiniin (Apparao *et al.* 2001). Kohdun limakalvon epiteelisolut erittävät syklisesti hepariinia sitovaa EGF-kaltaista kasvutekijää (HB-EGF) vasteena estrogeenille ja progesteronille (Lessey *et al.* 2002). Vuosien saatossa on tutkittu merkkejä, joilla voitaisiin tunnistaa kuukautiskierron kiinnittymisikkunan avautumisen ajankohta. Se nimittäin parantaisi lapsettomuushoitojen onnistumistodennäköisyyttä. Näiden tutkimusten perusteella on luotu kohdun limakalvon vastaanottavuustesti (ERA-testi), joka tunnistaa yli 200 geeniä, jotka ekspressoituvat kiinnittymisikkunan aikana (Diaz-Gimeno *et al.* 2013). Testiä kehitettiin yli

kymmenen vuotta ja se vaati joukon edelläkävijöitä, jotka tutkivat niitä tekijöitä kohdun limakalvossa, jotka kielivät sen vastaanottavuudesta. Lisäksi tämä tutkimustulos oli kyettävä muuttamaan potilastyössä käytettäväksi työkaluksi (Diaz-Gimeno *et al.* 2013). Syntynyt ERA-testi käyttää hyväkseen RNA-sekvensointia ja se huomioi alkion laadun lisäksi kohdun limakalvon merkityksen alkionsiirrossa ja lapsettomuushoidoissa. Testin avulla tunnistetaan kohdun limakalvon vastaanottavaisin ajankohta, jotta se on samassa kehitysvaiheessa siirrettävän alkion kanssa. Testi on yksilöllinen ja se auttaa ajoittamaan alkionsiirron optimaalisemmin. Testi on oiva esimerkki yksilöidystä hoitomuodoista, joiden uskotaan yleistyvän tekniikan kehityttyä. Testi on otettu käyttöön maailmanlaajuisesti ja se on muuttanut toimintatapoja jo tuhansilla klinikoilla (Ruiz-Alonso *et al.* 2021).

3.2 Kiinnittyminen

Kiinnittyminen voidaan jakaa kolmeen vaiheeseen: implantaatio (apposition), adhesion ja kavitaatio (invasion). Implantaatiossa blastokysti vaiheeseen edennyt alkio löytää kohdun limakalvon ohjaamana sopivan kohdan kiinnittymiselle. Kohdun limakalvon epiteelisoluihin kiinnittyvät ensin sisäsolumassan puoleiset trofoblastit (Partanen 2015). Reseptori-ligandi vuorovaikutus säätelee blastokystin ja kohdun limakalvon solujen välistä kommunikointia kiinnittymisen yhteydessä. *In vitro*-tutkimuksissa on saatu näyttöä, että trofoblastin pinnalla olevan glykoproteiini L-selektiinin vuorovaikutus kohdun limakalvon oligosakkaridiligandin, eritoten aiemmin mainitun MUC1:n, kanssa välittäisi alkion implantaatiota (Genbacev *et al.* 2003). On myös näyttöä integriini $\alpha\beta 3$:n ja osteopontiinin välisen sitoutumisen ja toistensa tunnistamisen merkityksestä implantaatioon (Apparao *et al.* 2001, Lessey 2002, Reddy & Mangale, 2003).

Kavitaatiossa trofoblastisoluista muodostuu kaksi solupopulaatiota: sytotrofoblastit jakautuvat ja niistä muodostuu soluja synsytiotrofoblastikerrokseen, jossa on monta tumaa. Näiden synsytiotrofoblastien ansiosta alkio pääsee tunkeutumaan syvemmälle kohti tyvikerrosta, jossa äidin verisuonet ovat. Samalla ne muodostavat istukkaa (Carson *et al.* 2002). Ihmisillä tämä tapahtuu noin kahdeksan päivää ovulaation jälkeen ja upottuaan tarpeeksi syvälle kohdun seinämään fibriinit ja epiteelisolut peittävät kohdun limakalvolla alkion uppoamiskohdan (Bischof & Campana, 1996)

3.3 Desidualisaatio

Raskauden aikana kohdun limakalvoa kutsutaan katokalvoksi. Jotta se toimii vaaditulla tavalla ja tukee raskauden edistymistä, tarvitaan keltarauhasen erittämää progesteronia. Progesteroni kontrolloi kohdun limakalvon morfologista muutosta katokalvoksi ja sitä kutsutaan desidualisaatioksi (Tuuri & Sainio 2019). Desidualisaatio määritelläänkin stroomasolujen morfologiseksi ja biokemialliseksi uudelleenohjelmoitumiseksi, joka on välttämätön alkion kiinnittymiselle. Kohdun limakalvon stroomasolut muuttuvat fibroblastimaisista erittäviksi desiduaalisoluiksi kierron sekreetiovaiheessa (Tamura 2015). Katokalvo voidaan jakaa kolmeen osaan: varsinaiseen katokalvoon (desidua basalis), katokalvon koteloon (desidua capsularis) sekä desidua parietalisiin (Solunetti). Varsinainen katokalvo sijaitsee kiinnittyneen alkion alla. Katokalvon kotelo puolestaan on alkion päällä ja erottaa sen kohtuontelosta. Desidua parietalis on perifeerinen, sikiön rakenteista vapaa katokalvon loppuosa (Pritchard *et al.* 1985). Desidualisaatiossa kohdun seinämään kehittyä tiiviimmin verisuonia ja kohdun limakalvo erittää ravinto- ja rakennusaineita alkion (Partanen 2015). Desidualisaatioon kuuluvat muutokset alkavat vasteena progesteronin aiheuttamiin vaikutuksiin. Progesteronipitoisuudet nousevat eritysvaiheessa ja pysyvät koholla raskauden aikana (Su Ren-Wei & Fazleabas 2015). Kohdun limakalvolla progesteroni sitoutuu PGR reseptoriin, jonka hallitseva muoto tyvikalvolla on PGR-A. Reseptoria esiintyy kohdun stroomasoluissa kuukautisten sekä raskauden aikana, kun taas kohdun limakalvon epiteelisoluissa sen esiintyminen vähenee ovulaation jälkeen (Chen *et al.* 2009). Desidualisaation on tutkittu esiintyvän kohdun limakalvon soluissa vain kymmenen päivää progesteronitasojen nousun jälkeen (de Ziegler *et al.* 1998). hCG parantaa cAMP:n konsentraatiota ja stroomasolujen desidualisaatiota (Tang & Gurdip 1993). Tutkimuksissa toisiolähetti syklisen adenosinimonofosfaatin (cAMP) pitoisuudet ovat korkeampia eritysvaiheessa otetuissa näytteissä kuin kasvu- tai kuukautisvaiheessa otetuissa näytteissä (Bergamini *et al.* 1985). Desidualisaation aikana solut erittävät erityisiä merkkiantigeenejä, kuten prolaktiinia (PRL) ja insuliinin kaltaista kasvutekijää sitovaa proteiinia 1 (IGFBP-1). Desidualisaation merkitys raskauden alkamiselle on merkittävä. Kohdun limakalvon stroomasolut herkistyvät alkion signaaleille ja jos alkio on huonolaatuinen, solut inhiboivat implantaatioon liittyviä tekijöitä (Teklenburg *et al.* 2015). Myös vaillinainen desidualisaatio estää alkion ja kohdun välisen viestinnän ja aiheuttaa siten raskauden keskeytymisen (Salker *et al.* 2010). Desidualisaatio vaikuttaa stroomasolujen muutosten lisäksi kohdun limakalvon glukoosiainenvaihduntaa sekä immuunisolujen, sytokiinien että kasvutekijöiden välitykseen (Rashid *et al.* 2011)

4. Metaboliset muutokset ylipainoisilla

Metabolia on solujen aineenvaihduntaa, jossa kemialliset reaktiot muodostavat eliötä ylläpitävän kokonaisuuden. Näitä reaktioketjuja on lukematon määrä. Yksi tärkeimmistä on ravintoaineiden käyttö solun energiatarpeisiin. Solut ovat oppineet muuttamaan vastaanotettua energiaa varastomuotoon niitä aikoja varten, jolloin energiaa ei ole tarjolla. Rasvahapot säilötään triglyserideinä ja kolesteroliestereinä lipidipisaroihin solun sisälle, jotta niitä voidaan tarvittaessa käyttää energiantuotantoon tai kalvosynteesiin (Salo & Ikonen 2020).

Energiaa säilötään erityisesti rasvasoluihin (adiposyytteihin), joissa yhdestä kahteen lipidipisaraa täyttää lähes koko soluliman (Salo & Ikonen 2020). Hiilihydraatit puolestaan säilötään lyhytaikaisesti maksaan ja lihaksiin glykogeeninä, jota voidaan tarvittaessa nopeastikin katalysoida sekä syntetisoida.

Ylimääräinen energia säilötään mieluummin rasvana kuin sokerina sen tehokkuuden vuoksi: rasvagramman hapettaminen vapauttaa kaksi kertaa enemmän energiaa kuin sokerigramman hapettaminen (Brooke A *et al.* 2015). Keho pystyy ylläpitämään solun tasapainoa, vaikka ravitsemustila heikkenisi. Tämä järjestelmä auttaa soluja niiden pyrkimyksissä huolehtia tasapainosta kaikissa olosuhteissa (Brooke A *et al.* 2015). Nämä pyrkimykset eivät kuitenkaan selviä liian suurista rasituksista, kuten ylipainosta ja siksi se näkyy metaboliassa. Ylipainona pidetään tilaa, jossa yksilön paino ylittää hänen pituuteensa suhteutetun normaalipainon rajan. Karkeasti arvioiden tuo raja voidaan määrittää vähentämällä pituudesta 100. Painoindeksin (Body Mass Index, BMI) määritelmän mukaan ylipainosta puhutaan silloin, kun BMI on suurempi kuin 25 (Mustajoki 2020, Duodecim).

Rasvakudosta ei pidetä enää pelkkänä passiivisena energiavarastona, vaan sen tiedetään olevan aktiivista sisäelintä, joka erittää runsaasti aineenvaihduntaa sääteleviä hormoneja. Rasvasolujen eli adiposyyttien tuottamia hormoneja kutsutaan adipokiineiksi ja niitä ovat esimerkiksi leptiini, adiponektiini, visfatiini, resistiini, kemeriini ja omentiini (Singla *et al.* 2010, Silvestris *et al.* 2018). Nämä hormonit vaikuttavat ruuansulatukseen lisäksi moniin muihinkin kehon toimintoihin, kuten verenpaineeseen, hemostasiaan, immuunipuolustukseen, kilpirauhasen toimintaan sekä lisääntymisfysiologiaan (Koistinen & Jänne 2010). Rasvasolumassan lisääntyminen johtaa epätasapainoon adipokiinien vapautumisessa. Tällä puolestaan on merkittävä vaikutus yksilön metaboliaan (Singla *et al.* 2010). Jos adipokiinipitoisuudet eivät säily normaalitasolla, se vaarantaa HPO-akselin eheyden ja vaikuttaa kuukautiskierron säätelyyn, alkion kiinnittymiseen sekä yleisesti raskauden fysiologiaan (Silvestris *et al.* 2018). Adipokiinien vaikutusta ylipainoisten hedelmällisyyteen voi tarkastella taulukosta I.

Taulukko I. Kohonneiden ja madaltuneiden adipokiinipitoisuuksien vaikutus ylipainoisten naisten hedelmällisyyteen. (Taulukko on suomennettu ja muokattu lähteen Silvestris *et al.* 2018 pohjalta)

Adipokiini	Pitoisuus verenkierrossa	Vaikutus
Leptiini	↑	Inhiboi insuliinin aikaan saamaa munasarjojen steroidogeneesiä Inhiboi LH:n stimuloimaa estradiolin tuottoa granuloosoluissa
Adiponektiini	↓	Nostaa veren insuliinipitoisuutta
Visfatiini	↑	Aiheuttaa insuliiniresistenssiä
Resistiini	↑	Suurentunut insuliiniherkyys
Omentiini	↓	Suurentunut insuliiniherkyys
Kemeriini	↑	Vaikuttaa negatiivisesti FSH:n aikaan saamaan follikelien steroidogeneesiä

Ylipaino aiheuttamaa metaboliamuutosta kutsutaan metaboliseksi oireyhtymäksi. Siihen kuuluvat insuliiniresistenssi, heikentynyt glukoosin sietokyky, tyypin 2 diabetes, kohonneet rasva-arvot sekä verenpainetauti. Metabolisessa oireyhtymässä rasva myös sijaitsee muualla kuin ihon alla, kuten maksassa tai sisäelinten ympärillä (Kaukua 2010). Tällainen keskivartalon kohdalla sijaitseva rasva on terveydelle haitallisempaa kuin muualla kehossa oleva rasva.

Insuliinilla on suuri merkitys niin sokeri-, lipidi- kuin proteiiniaineenvaihdunnassa. Erityisen iso merkitys sillä on adiposyyttien säätelyssä. Adiposyytit ovatkin yksi voimakkaimmin insuliiniin reagoivista soluista. Insuliini toimii samoin niin glukoosi- kuin lipidiaineenvaihdunnassa: se edistää anaboliaa ja inhiboi kataboliaa. Insuliinin edistää sokerin kuljetusta verenkierrosta kohdesoluihin, varastoi rasvaa eli syntetisoi triglyseriä, osallistuu lipogeneesiin sekä inhiboi rasvan hajotusta eli lipolyysiä (Singla *et al.* 2010). Vaikka ylimääräinen rasva varastoituu adiposyytteihin triglyserinä, eivät ne kukaan kykene määräänsä enempää säilömään. Yhtenä syynä ylipainoisten hedelmöitymisvaikutuksiin pidetään lipotoksisuutta, joka syntyy jatkuvan ylimääräisen energiasaannin vaikeuttaessa rasvahappojen säilömistä. Näin triglyseridit kertyvät myös muihin kudoksiin ja aiheuttavat lipotoksisuutta (Silvestris *et al.* 2018). Lipotoksisuus heikentää alkumunasolujen laatua ja sitä kautta naisen hedelmällisyyttä. Vapaat triglyseridit vahingoittavat myös muita kuin rasvasoluja altistamalla ne oksidatiiviselle stressille (Broughton & Moley 2017)

Liikapaino vaikuttaa hedelmällisyyteen monimutkaisten mekanismien kautta. Se muun muassa aiheuttaa häiriöitä sukuhormonien pitoisuuksissa, joka näkyy esimerkiksi kuukautiskierron

häiriöinä (Kaukua 2010). Ylipaino häiritsee neuroendokriinisiä sekä munasarjojen toimintoja (Silvestris *et al.* 2018). Eritoten ylipainoisuus vaikuttaa HPO-akselin toimintaa ja sen kautta hedelmällisyyteen (Brewer & Balen 2010). Ylipainoisilla on kaksi kertaa todennäköisemmin epäsäännöllinen kuukautiskierto normaalipainoisiin verrattuna (Roman Lay *et al.* 2021). Ylipainoisilla naisilla on myös korkeammat testosteroniarvot ja matalammat sukupuolihormonia sitovan proteiinin (SHGB) arvot (Pasquali 1993). Korkea testosteronipitoisuus on yhteydessä munasarjojen polykystiseen oireyhtymään (PCOS), johon kuuluvat kuukautisten epäsäännöllisyys sekä munasarjojen toimintahäiriöt (von Schoultz & Carlstrom 1989). Silti PCOS ei selitä kaikkia ylipainoisten hedelmällisyyden häiriöitä, sillä myös ylipainoisilla naisilla, joilla ei ole PCOS:a hedelmällisyys on heikentynyt (Bellver *et al.* 2011). Ylipaino vaikeuttaa hedelmöittymistä lukuisin eri tavoin. Sen suurin haittavaikutus kohdistuu umpieritykseen, joka johtaa etenkin ovulaatiohäiriöihin. Kun umpierityksen ja munasarjojen välinen viestintä häiriintyy, se näkyy naisen hedelmällisyydessä. Hedelmällisyyden lisäksi ylipaino lisää niin keskenmenon riskiä kuin sikiön hyvinvointia. Ylipaino heikentää myös lapsettomuushoitojen tehoa. IVF-hoidoissa ylipainoisilla potilailla on normaalipainoisia enemmän heikkolaatuisia munasoluja, vähemmän kiinnittyneitä alkioita sekä huonompi kohdun limakalvon vastaanottavuus (Silvestris *et al.* 2018).

4.1 Lihavuuden vaikutus progesteronin ja estrogeenin tuotantoon

Mainittu insuliiniresistenttiys vaikuttaa aivolisäkkeen gonadotrooppisten hormonien tuotantoon sekä munasarjojen toimintaan. Munasarjat tuottavat enemmän androgeenejä ja koska ylipainoisilla on pienentynyt SHGB pitoisuus, on veressä enemmän vapaata androgeenia ja täten sen pitoisuus on korkeampi kuin normaalipainoisilla. Estrogeenin synteysiin kuuluva aromisaatio tapahtuu rasvakudoksessa, joten myös estrogeenituotanto on suurempaa ja SHGB vähyden vuoksi estrogeenipitoisuudet ovat korkeammat (Kaukua 2010). Tämä voi johtaa kohonneeseen negatiiviseen palautejärjestelmään hypotalamus-aivolisäke-munasarja – akselilla. Progesteronin ja estrogeenin erittyminen munasarjoista vaatii FSH:a ja LH:a. Jos HPO-akseli häiriintyy, häiriintyy myös progesteronin ja estrogeenin erittyminen (Silvestris *et al.* 2018). Kohonnut negatiivinen palaute saa gonadotropiinien tuotannon vähenemään. Kun gonadotropiinin tuotanto vähenee, ei aivolisäke eritä FSH:a. Se taas vaikuttaa estrogeenituotantoon, jolloin munasarjoissa ei ryhdy kasvamaan johtofollikkelia. Estrogeenin puuttuminen verenkierrassa johtaa myös siihen, ettei aivolisäkkeestä ryhdy erittymään LH:a. Näin myös ovulaatiota jää tapahtumatta. Ylipaino vähentää epäaktiivisten estradiolien muodostumista ja lisää estrosulfaatin muodostusta, jotka ovat aktiivisen estrogeenin

esimuotoja. Näiden muutosten vuoksi ylipainoisilla kasvaa aktiivisen estrogeenin määrä suhteessa inaktiiviseen estrogeeniin (Pasquali *et al.* 2003).

4.2 Ylipainon vaikutus hedelmöittymisikkunaan ja kohdun vastaanottavuuteen

Geenejä, jotka esiintyvät ylipainoisten naisten kohdun limakalvolla hedelmöittymisikkunan aikana, on tutkittu DNA-mikrosirutekniikalla. Ylipainoisilla naisilla on molekyyalitasolla muuntunut transkriptomi verrattuna normaalipainoisiin naisiin. Etenkin hedelmättömyydestä kärsivillä ylipainoisilla naisilla oli suuremmat geeniekspression muutokset kuin ylipainoisilla hedelmällisillä naisilla (Bellver *et al.* 2011). Tämä muuttunut kohdun limakalvon solu ympäristö vaikuttaa heikentyneeseen hedelmällisyyteen sekä kohonneeseen keskenmenoriskiin (Schulte & Moley 2015).

Kohdun limakalvon vastaanottavuuteen vaikuttavat muutokset sen sokeriaineenvaihdunnassa, hyperinsulinemia sekä hyperandrogenismi. Etenkin kohdun limakalvon sokeriaineenvaihdunnalla on merkittävä rooli limakalvon valmisteluun alkion kiinnittymiselle (von Wolff *et al.* 2003, Frolova & Moley 2011a, 2011b) ja varsinkin desidualisaatio on riippuvainen sokeriaineenvaihdunnasta (Kim & Moley, 2009). GLUT-ryhmään kuuluu joukko kalvoproteiineja, jotka vastaavat glukoosin siirrosta ja ovat insuliinista riippuvainen. Ylipainoisilla sekä PCOS:tä kärsivillä osaa näitä kalvoproteiineja esiintyy kohdun limakalvolla vähemmän kuin normaalipainoisilla. (Mioni *et al.* 2004).

5. Yhteenveto

Raskauden alkaminen on monimutkainen ja vaativa prosessi. Lisäksi se on lajin jatkuvuuden kannalta elintärkeä. Mitä enemmän asiasta tiedetään, sitä enemmän voidaan hoitaa tilanteita, joissa raskaus ei ala luonnostaan. Mainittu ERA-testi on yksi tähän tarkoitukseen kehitetyistä tavoista. Ylipainon vaikutuksen ymmärtäminen hedelmällisyyden heikentämiseen antaa yksilölle mahdollisuuden yrittää parantaa raskaaksi tuloaan. Se luo paljon toivoa silloin, kun raskaus ei toiveista huolimatta ala.

6. Kirjallisuusviitteet

Apparao, K.B.C. *et al.* (2001) *Osteopontin and Its Receptor v 3 Integrin Are Coexpressed in the Human Endometrium during the Menstrual Cycle But Regulated Differentially*. Available at: <https://academic.oup.com/jcem/article/86/10/4991/2849377>.

Bellver, J. *et al.* (2011) 'Endometrial gene expression in the window of implantation is altered in obese women especially in association with polycystic ovary syndrome', *Fertility and*

Sterility, 95(7), pp. 2335-2341.e8. Available at: <https://doi.org/10.1016/J.FERTNSTERT.2011.03.021>.

Bianchi, E. *et al.* (2014) ‘Juno is the egg Izumo receptor and is essential for mammalian fertilisation Europe PMC Funders Group’, *Nature*, 508(7497), pp. 483–487. Available at: <https://doi.org/10.1038/nature13203>.

Brewer, C.J. and Balen, A.H. (2010) ‘The adverse effects of obesity on conception and implantation Focus on Obesity The adverse effects of obesity on conception and implantation’, *REPRODUCTION FOCUS REVIEW Reproduction*, pp. 140–347. Available at: <https://doi.org/10.1530/REP-09-0568>.

Broughton, D.E. and Moley, K.H. (2017) ‘Obesity and female infertility: potential mediators of obesity’s impact’, *Fertility and Sterility*, 107(4), pp. 840–847. Available at: <https://doi.org/10.1016/J.FERTNSTERT.2017.01.017>.

‘Fertility and ageing ESHRE Capri Workshop Group*’ (no date). Available at: <https://doi.org/10.1093/humupd/dmi006>.

Frolova, A.I. and Moley, K.H. (2011a) ‘Quantitative Analysis of Glucose Transporter mRNAs in Endometrial Stromal Cells Reveals Critical Role of GLUT1 in Uterine Receptivity’. Available at: <https://doi.org/10.1210/en.2010-1266>.

Frolova, A.I. and Moley, K.H. (2011b) ‘REPRODUCTION REVIEW Glucose transporters in the uterus: an analysis of tissue distribution and proposed physiological roles’, *Reproduction*, 142, pp. 211–220. Available at: <https://doi.org/10.1530/REP-11-0114>.

Jabbour, H.N. *et al.* (2006) ‘Endocrine Regulation of Menstruation’. Available at: <https://doi.org/10.1210/er.2004-0021>.

Jin, X.Y. *et al.* (2017) ‘Pinopode score around the time of implantation is predictive of successful implantation following frozen embryo transfer in hormone replacement cycles STUDY QUESTION: Is pinopode measurement of any prognostic value?’, *Human Reproduction*, 32(12), pp. 2394–2403. Available at: <https://doi.org/10.1093/humrep/dex312>.

Kao, L.C. *et al.* (2003) ‘Expression Profiling of Endometrium from Women with Endometriosis Reveals Candidate Genes for Disease-Based Implantation Failure and Infertility’. Available at: <https://doi.org/10.1210/en.2003-0043>.

Kelleher, A.M., Demayo, F.J. and Spencer, T.E. (2019) ‘Uterine Glands: Developmental Biology and Functional Roles in Pregnancy’. Available at: <https://doi.org/10.1210/er.2018-00281>.

Kim, S.T. and Moley, K.H. (2009) ‘Regulation of Facilitative Glucose Transporters and AKT/MAPK/PRKAA Signaling via Estradiol and Progesterone in the Mouse Uterine Epithelium 1’, *BIOLOGY OF REPRODUCTION*, 81, pp. 188–198. Available at: <https://doi.org/10.1095/biolreprod.108.072629>.

Mioni, R. *et al.* (2004) ‘Evidence for the presence of glucose transporter 4 in the endometrium and its regulation in polycystic ovary syndrome patients’, *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 89(8), pp. 4089–4096. Available at: <https://doi.org/10.1210/JC.2003-032028>.

Pasquali, R. *et al.* (2003) ‘Obesity and reproductive disorders in women’, *Human Reproduction Update*, 9(4). Available at: <https://doi.org/10.1093/humupd/dmg024>.

Quinn, K.E. *et al.* (2020) ‘Pinopodes: Recent Advancements, Current Perspectives, and Future Directions Graphical Abstract HHS Public Access’, *Mol Cell Endocrinol*, 501, p. 110644. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.mce.2019.110644>.

Rashid, N.A. *et al.* (no date) ‘Endometrial Receptivity and Human Embryo Implantation’. Available at: <https://doi.org/10.1111/j.1600-0897.2011.01048.x>.

Roman Lay, A.A., Pereira, A. and Garmendia Miguel, M.L. (2021) ‘Association between obesity with pattern and length of menstrual cycle: The role of metabolic and hormonal

markers', *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*, 260, pp. 225–231. Available at: <https://doi.org/10.1016/J.EJOGRB.2021.02.021>.

Ruiz-Alonso, M. *et al.* (2021) 'Endometrial Receptivity Analysis (ERA): data versus opinions', *Human Reproduction Open*, 2021(2). Available at: <https://doi.org/10.1093/HROPEN/HOAB011>.

Salker, M. *et al.* (no date) 'Natural Selection of Human Embryos: Impaired Decidualization of Endometrium Disables Embryo-Maternal Interactions and Causes Recurrent Pregnancy Loss'. Available at: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0010287>.

Salo, V. and Ikonen, E. (2020) 'Kuinka solut varastoivat rasvaa', *Lääketieteellinen aikauskirja Duodecim*, 136(5), pp. 487–495.

Sasson, I.E. and Taylor, H.S. (2008) 'Stem Cells and the Pathogenesis of Endometriosis'. Available at: <https://doi.org/10.1196/annals.1434.014>.

Schulte, M.M.B., Tsai, J.-H. and Moley, K.H. (no date) 'Obesity and PCOS: The Effect of Metabolic Derangements on Endometrial Receptivity at the Time of Implantation'. Available at: <https://doi.org/10.1177/1933719114561552>.

Silvestris, E. *et al.* (no date) 'Obesity as disruptor of the female fertility'. Available at: <https://doi.org/10.1186/s12958-018-0336-z>.

Singla, P. *et al.* (2010) 'Metabolic effects of obesity: A review', *World J Diabetes*, 1(3), pp. 76–88. Available at: <https://doi.org/10.4239/wjd.v1.i3.76>.

Solunetti (viitattu 30.09.2022)
https://www.solunetti.fi/fi/kehitysbiologia/Aidin_puoleinen_situkka/

St-Germain, L.E. *et al.* (no date) 'Molecular Sciences Maternal Obesity and the Uterine Immune Cell Landscape: The Shaping Role of Inflammation'. Available at: <https://doi.org/10.3390/ijms21113776>.

Tamura, K. (2015) 'Molecular Mechanisms of Human Endometrial Decidualization Activated by Cyclic Adenosine Monophosphate Signaling Pathways', *Article in Journal of Mammalian Ova Research* [Preprint]. Available at: <https://doi.org/10.1274/jmor.32.95>.

Teklenburg, G. *et al.* (no date) 'Natural Selection of Human Embryos: Decidualizing Endometrial Stromal Cells Serve as Sensors of Embryo Quality upon Implantation'. Available at: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0010258>.

von Wolff, M. *et al.* (2003) 'Glucose Transporter Proteins (GLUT) in Human Endometrium: Expression, Regulation, and Function throughout the Menstrual Cycle and in Early Pregnancy'. Available at: <https://doi.org/10.1210/jc.2002-021890>.