

Dalla PCOS alla PMOS: comunque una compagna per la vita

Clara Citi, Luciana Maestri Karoleski, Tiziana Fidecicchi, Sara Monteduro, Giulia Del Bravo, Anna Ghezzi, Clara Baroni, Stefano Luisi

Ostetricia e Ginecologia Universitaria I,
Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Pisa, Pisa

ABSTRACT

{ITA} La Sindrome dell'Ovaio Policistico (PCOS) è storicamente definita attraverso la lente della ginecologia riproduttiva. Tuttavia, la medicina moderna impone una ridefinizione della PCOS come patologia endocrino-metabolica cronica a esordio precoce e ad interessamento sistemico. Essa non rappresenta un evento transitorio, ma una traiettoria biologica che accompagna la donna dal periodo prepuberale fino alla post-menopausa. Questa review ne analizza i meccanismi molecolari, introducendo il ruolo del Body Roundness Index (BRI) come marker di rischio cardiometabolico, l'importanza del microbiota intestinale nella modulazione ormonale fino alle ultime conquiste scientifiche con l'acquisizione di una nuova nomenclatura.

{ENG} Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) has historically been defined through the lens of reproductive gynecology. However, modern medicine calls for a redefinition of PCOS as a chronic endocrine-metabolic disorder with early onset and systemic involvement. It is not a transitory event, but a biological trajectory that accompanies women from the prepubertal period through postmenopause. This review examines its molecular mechanisms, introducing the role of the Body Roundness Index (BRI) as a marker of cardiometabolic risk, the importance of the gut microbiota in hormonal modulation, and the latest scientific advances and a new nomenclature.

INTRODUZIONE

E CAMBIO TASSONOMICO: DA PCOS A PMOS

La sindrome dell'ovaio policistico (PCOS) rappresenta la principale causa di infertilità per fattore anovulatorio e l'endocrinopatia più diffusa nella popolazione femminile in età fertile, con una prevalenza stimata tra l'8% e il 13% [1, 2]. Tuttavia, ridurre questa complessa condizione clinica a un disturbo transitorio dell'ovulazione costituisce un errore metodologico che ha storicamente limitato l'efficacia degli interventi. Si tratta, al contrario, di una condizione cronica, multisistemica, eterogenea e dinamica, la cui espressività fenotipica varia in base all'età della paziente, all'entità dell'adiposità corporea, all'assetto ormonale, a eventuali gravidanze e alla transizione menopausale [3].

Per tali ragioni, lo storico termine "PCOS" ha dimostrato limiti evidenti nella pratica clinica contemporanea. Il termine "policistico" evoca in modo fallace la presenza di cisti ovariche patologiche, laddove i reperti ecografici evidenziano semplicemente piccoli follicoli antrali il cui sviluppo si è precocemente arrestato a causa di un microambiente ormonale marcatamente androgenico [1, 4]. La letteratura scientifica internazionale ha ampiamente documentato che la morfologia policistica dell'ovaio non costituisce un criterio assolutamente necessario né patognomonico per formulare la diagnosi della sindrome, esistendo fenotipi prettamente metabolici e iperandrogenici che presentano un'architettura ovarica del tutto normale [1, 4].

Per superare questo anacronismo terminologico e riflettere la reale natura sistemica del disturbo, la storica sigla "PCOS" viene ufficialmente superata e sostituita dal termine moderno "PMOS", acronimo di Polyendocrine Metabolic Ovarian Syndrome [5]. L'obiettivo primario è supportare la pratica clinica quotidiana, ridurre il ritardo diagnostico che affligge le pazienti (spesso superiore a due anni dalla comparsa dei primi sintomi) e riconoscere all'organo ovaio un ruolo rilevante, ma non esclusivo, nell'intricato mosaico patogenetico della malattia [5].

La ricerca genetica ed epigenetica molecolare ha dimostrato che la condizione trae origine da una complessa interazione tra una suscettibilità poligenica individuale e fattori ambientali scatenanti, manifestandosi attraverso un'alterazione ormonale e metabolica sistemica [6, 7]. L'ampia eterogeneità interindividuale dipende in gran parte da complessi polimorfismi nucleari a nucleotide singolo (SNP) che governano le vie enzimatiche della steroidogenesi a livello delle cellule della teca e la pulsatilità neuroendocrina ipofisaria [8]. Il nuovo acronimo PMOS sposta il focus sulla centralità dell'insulino-resistenza e sulle gravi implicazioni a lungo termine sulla salute metabolica, sul rischio cardiovascolare precoce e sul benessere psicologico della paziente [9-13].

Al fine di garantire un passaggio graduale all'interno dei sistemi sanitari, nei primi tre anni dal rilascio del consenso la dicitura ufficialmente raccomandata nella letteratura e nelle linee guida sarà "PMOS (formalmente PCOS)" [5].

BASE FISIOPATOLOGICA E MANIFESTAZIONI CLINICHE

Dal punto di vista fisiopatologico, la PMOS si configura come un disordine endocrino-metabolico orchestrato da un circolo vizioso che autoalimenta l'iperandrogenismo e l'iperinsulinemia compensatoria. Le donne affette da questa sindrome presentano frequentemente un quadro clinico caratterizzato da obesità centrale, insulino-resistenza periferica, dislipidemia aterogena, alterata glicemia a digiuno, intolleranza al carico di glucosio (IGT), diabete mellito di tipo 2, ipertensione arteriosa sistemica e distress emotivo cronico [1, 9, 12, 14].

L'insulino-resistenza rappresenta il motore metabolico della patologia, presente non solo nelle pazienti in sovrappeso o affette da obesità, ma riscontrabile anche in una percentuale significativa di pazienti normopeso ("Lean PMOS") [11]. L'eccesso di insulina circolante agisce in modo sinergico con l'ormone luteinizzante (LH) a livello delle cellule della teca ovarica, iperstimolando l'attività dell'enzima citocromo P450c17a e determinando una massiva e sregolata produzione di androgeni, principalmente androstenedione e testosterone [6, 8].

Uno dei motivi principali per cui le pazienti afferiscono all'ambulatorio specialistico è rappresentato dalle alterazioni del ritmo mestruale. I criteri cardine della sindrome prevedono irregolarità mestruali croniche che spaziano dall'amenorrea secondaria all'oligomenorrea fino al sanguinamento uterino anomalo (AUB) [1, 10]. Tali manifestazioni cliniche sono la diretta conseguenza di un'anovulazione cronica o di severi difetti della fase luteale. In quest'ultimo scenario, l'insufficienza del corpo luteo determina un crollo precoce e atipico dei livelli di progesterone circolante, causando uno sfaldamento endometriale anticipato o asincrono che si traduce in polimenorrea, cicli anovulatori alternati a spotting intermestruale o flussi emorragici prolungati [15, 16].

A livello tissutale e molecolare, la biologia endometriale delle pazienti affette da PMOS risulta profondamente alterata. Le ricerche hanno evidenziato una frequente resistenza recettoriale periferica all'azione del progesterone, associata a un'alterata espressione genica e a una ridotta cinetica delle cellule uterine Natural Killer (uNK), elementi che compromettono la decidualizzazione e creano un microambiente endometriale ostile all'impianto embrionario [17, 18].

La PMOS non rappresenta la causa strutturale o anatomica diretta dell'anovulazione, ma la tendenza all'anovulazione si riscontra a causa di un'alterata pulsatilità neuroendocrina centrale. L'aumentata frequenza degli impulsi del fattore di rilascio delle gonadotropine (GnRH) a livello ipotalamico è mediata da una disfunzione dei neuroni della kisspeptina, che sposta il rapporto ipofisario a favore della secrezione di LH rispetto all'ormone follicolo-stimolante (FSH) [19, 20].

L'esposizione cronica e continuativa dell'endometrio a elevati livelli di estrogeni circolanti, non bilanciati dall'azione protettiva del progesterone, esercita uno stimolo mitogeno. Questo stato di iperestrogenismo relativo può determinare nel corso degli anni lo sviluppo di un'iperplasia endometriale, con un rischio aumentato di evoluzione clinica verso l'adenocarcinoma endometriale ben differenziato, guidato da specifiche alterazioni molecolari del subset stromale [3, 21, 22].

CRITERI DIAGNOSTICI E ITER CLINICO

La PMOS è una patologia eterogenea le cui radici affondano nel periodo dello sviluppo puberale [23, 24]. La formulazione della diagnosi richiede rigore, in particolare nelle giovani donne, al fine di evitare il rischio di sovradiagnosi, ovvero di non scambiare la fisiologica immaturità dell'asse ipotalamo-ipofisario per un'irregolarità mestruale patologica duratura [4, 23]. I criteri diagnostici internazionali differenziano l'approccio in base all'età anagrafica della paziente (Fig. 1).

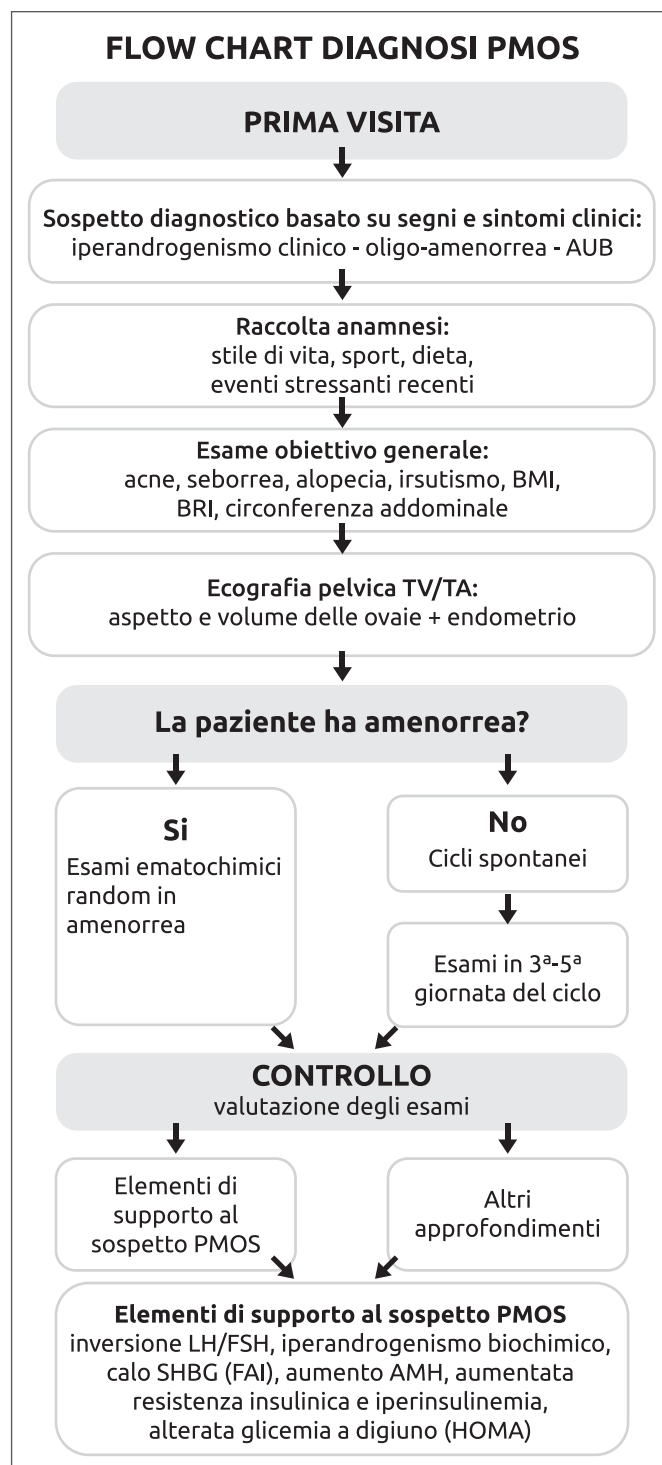


Figura 1: Flowchart diagnosi PMOS

A. Criteri Diagnostici sopra i 20 anni di età

Al di sopra dei 20 anni, la diagnosi di PMOS richiede almeno 2 dei seguenti 3 criteri principali, previa esclusione di altre patologie che mimino l'eccesso di androgeni [1, 5]:

Oligo-anovulazione cronica: Definita in base a parametri cronologici correlati al tempo trascorso dal menarca [1, 23]:

Entro 1 anno dal menarca: Valutazione non applicabile ai fini diagnostici.

Tra 1 e 3 anni dal menarca: Cicli inferiori a 21 giorni o superiori a 45 giorni.

Dopo 3 anni dal menarca: Cicli inferiori a 21 giorni o superiori a 35 giorni, oppure meno di 8 cicli all'anno.

Iperandrogenismo clinico o biochimico: L'iperandrogenismo clinico si manifesta attraverso irsutismo (punteggio di Ferriman-Gallwey modificato superiore a 4-6), acne severa resistente ai trattamenti comuni o alopecia androgenetica [1, 25]. L'iperandrogenismo biochimico si riscontra tramite il dosaggio degli androgeni circolanti. L'iperinsulinemia causa un crollo della sintesi della globulina legante gli ormoni sessuali (SHBG), aumentando la quota di testosterone libero [11, 19]. Il parametro di riferimento è il Free Androgen Index (FAI).

Aspetto policistico delle ovaie all'ecografia o elevato valore di AMH (Ormone Anti-Mülleriano): Rilevabile mediante l'esame ecografico espletato per via transvaginale o transaddominale [1, 5]. I parametri ecografici ed ematochimici di riferimento sono descritti in dettaglio all'interno della Tabella 1.

B. Criteri Diagnostici sotto i 20 anni di età

Al di sotto dei 20 anni di età (o a una distanza inferiore agli 8 anni dal menarca), i criteri diagnostici si fanno più restrittivi per preservare la specificità. Il criterio più robusto in questa fascia d'età è rappresentato dalla presenza contemporanea di iperandrogenismo clinico manifesto o biochimico documentato associato all'oligo-anovulazione persistente [1, 23]. L'irregolarità mestruale isolata e l'aspetto multifollicolare all'ecografia possono infatti costituire manifestazioni transitorie dello sviluppo adolescenziale, così come i livelli elevati di AMH dovuti alla ricca riserva follicolare giovanile [4, 24]. Pertanto, l'ecografia e l'AMH non devono essere impiegati come criteri diagnostici nell'adolescenza. In presenza di sintomatologia parziale, lo specialista porrà un *sospetto diagnostico di PMOS*, impostando un attento monitoraggio clinico ed ematochimico volto a confermare o escludere la patologia negli anni successivi [1, 23]. All'interno della Tabella 2 è riassunto lo schema decisionale per età.

C. Valutazione Ormonale e Metabolica

L'iter diagnostico laboratoristico prevede l'esecuzione di prelievi ematici eseguiti tra la 3^a e la 5^a giornata di un ciclo mestruale spontaneo o indotto [10]. Il quadro tipico mostra iperandrogenismo biochimico, incremento dei livelli circolanti di AMH e un'inversione del rapporto gonadotropico LH/FSH, con valori di LH superiori a quelli dell'FSH [1, 20].

Parallelamente, è mandatorio eseguire uno screening metabo-

Tabella 1:

Valutazione morfologia micropolicistica dell'ovaio

Metodo di Valutazione	Marcatore di Scelta	Valore di Cut-Off
ECOGRAFIA TRANSVAGINALE	Conteggio Dei Follicoli Antrali (AFC)	20 Follicoli Totali Per Singolo Ovaio
ECOGRAFIA TRANSVAGINALE / TRANSADDOMINALE	Volume Ovarico Totale	10 MI In Almeno Un Ovaio
ECOGRAFIA TRANSADDOMINALE	Conteggio Dei Follicoli Per Sezione	10 Follicoli Per Piano Ecografico
LABORATORIALE	Ormone Anti-Mülleriano (AMH)	Livelli Elevati (Z-Score Specifico Per Età)

Tabella 2:

Criteri diagnostici della PMOS

Fascia D'età	Criteri Obbligatori	Parametri di Valutazione Clinico-Laboratoristica
ETÀ ADULTA (> 20 ANNI)	Presenza Di Almeno 2 Su 3 Criteri	1. Oligo-anovulazione (< 8 cicli/anno o intervalli > 35 giorni) 2. Iperandrogenismo clinico (Ferriman-Gallwey > 4-6) o biochimico (FAI elevato) 3. Morfologia policistica all'ecografia o livelli sierici di AMH elevati
ADOLESCENZA (< 20 ANNI O < 8 ANNI DAL MENARCA)	Presenza Obbligatoria Di Entrambi I Criteri	1. Iperandrogenismo clinico manifesto (irsutismo o acne severa) o biochimico persistentemente elevato 2. Oligo-anovulazione cronologicamente definita per l'età (cicli > 45 giorni tra 1-3 anni dal menarca; > 35 giorni dopo i 3 anni)
ESCLUSIONI OBBLIGATORIE	Applicabile A Tutte Le Età	Esclusione formale di: Iperplasia surrenale congenita non classica, tumori secernenti androgeni, iperprolattinemia e disfunzioni tiroidee

lico comprensivo di curva glicemica e insulinemica da carico orale di glucosio (OGTT con 75 g, con prelievi ai tempi 0, 60 e 120 minuti) [1, 11]. L'insulino-resistenza basale viene oggettivata tramite il calcolo dell'HOMA Index (Homeostasis Model Assessment). Un valore superiore a 2.5 costituisce un forte indicatore biochimico di insulino-resistenza periferica (secondo i criteri adottati nelle principali linee guida europee per la popolazione adulta) [26] [26].

LA PMOS NELLA VITA DELLA DONNA: UN PERCORSO EVOLUTIVO

La moderna ginecologia endocrinologica categorizza la PMOS come una patologia che necessita di un approccio personalizzato e proattivo lungo tutto l'arco della vita della paziente [2]. La sindrome compie un percorso evolutivo che attraversa diverse fasi biologiche.

Infanzia ed esposizione transgenerazionale: Le radici della PMOS possono affondare nella vita intrauterina. L'esposizione del feto a un microambiente caratterizzato da iperandrogenismo materno o diabete gestazionale scompensato induce modificazioni epigenetiche stabili. Questa programmazione fetale anomala aumenta fino a 5 volte il rischio di sviluppo della PMOS nella prole durante la vita adulta, configurando la sindrome come una patologia a forte trasmissione transgenerazionale [6, 14, 25, 27].

Adolescenza: Rappresenta una fase complessa. La sovrapposizione tra i segni della sindrome e le normali modificazioni puberali richiede prudenza. L'intervento farmacologico in questa fase deve essere mirato e intrapreso in presenza di irsutismo severo, acne deturpante o insulino-resistenza severa associata ad acanthosis nigricans, prediligendo in prima battuta la correzione degli stili di vita [12, 23].

Età adulta: Durante gli anni della maturità riproduttiva, il focus si sposta in modo bidirezionale: gestione dell'infertilità e screening della Sindrome Metabolica. Le donne con PMOS presentano un rischio aumentato di 4 volte di sviluppare Diabete Mellito di tipo 2 rispetto alla popolazione di controllo [9, 11]. Non meno rilevante è la cura del benessere psicologico: l'impatto estetico dell'iperandrogenismo si associa a tassi elevati di ansia, depressione e disturbi del comportamento alimentare (DCA) [1, 4].

Menopausa: Il definitivo declino della funzione ovarica non determina la scomparsa della sindrome. Al contrario, il venir meno dell'azione protettiva degli estrogeni esacerba i rischi sistemici accumulati. L'iperandrogenismo residuo e l'insulino-resistenza cronica determinano un incremento dell'incidenza di ipertensione arteriosa, ipertrofia ventricolare, dislipidemia aterogena e coronaropatia accelerata, spostando l'obiettivo terapeutico verso la prevenzione cardiocircolatoria [2, 9].

LE NOVITÀ SCIENTIFICHE: BIOMARCATORI E MICROBIOMA

La ricerca scientifica ha compiuto passi avanti nell'identificazione di nuovi biomarcatori antropometrici e nell'elucidazione dei meccanismi fisiopatologici sistemici della PMOS.

Il Body Roundness Index (BRI) oltre i limiti del BMI

Per lungo tempo, la stratificazione del rischio metabolico è stata affidata al calcolo dell'Indice di Massa Corporea (BMI).

Tuttavia, il BMI si dimostra impreciso quando applicato alle pazienti affette dal fenotipo "Lean PMOS" [11, 28]. Il BMI esegue un calcolo basato sul rapporto tra peso e altezza, non essendo in grado di distinguere tra massa magra muscolare e massa grassa adiposa, né di identificare la reale distribuzione del tessuto adiposo. Le pazienti "Lean PMOS", pur presentando un BMI normale, albergano spesso un'adiposità viscerale patologica profonda, metabolicamente attiva [28].

Per superare questo limite, è stato introdotto il Body Roundness Index (BRI), un indice antropometrico avanzato che integra l'altezza della paziente con la misurazione della circonferenza della vita. Il BRI predice con accuratezza l'estensione dell'area del grasso viscerale (VFA) e l'infiltrazione ectopica di grasso a livello epatico [28]. Valori elevati di BRI si associano a un profilo lipidico aterogeno e a un incremento dei markers di infiammazione sistemica di basso grado, come la Proteina C-Reattiva ad alta sensibilità (hs-PCR) [28, 29, 30]. Questo stato infiammatorio cronico, sinergizzando con l'iperinsulinemia, compromette inoltre la recettività dell'endometrio durante la finestra d'impianto embrionario [31].

Il Microbioma e l'asse Intestino-Cervello-Ovaio

Un'altra pietra miliare della ricerca contemporanea è rappresentata dalla scoperta del ruolo svolto dal microbiota intestinale nella genesi della sindrome, formalizzato nella teoria denominata *DOGMA (Dysbiosis of The Gut Microbiota)* [13]. Le pazienti affette da PMOS presentano una condizione di disbiosi intestinale, caratterizzata da una riduzione della ricchezza e della diversità batterica interna (α -diversity), un fenomeno alimentato da diete ipercaloriche, ricche di zuccheri raffinati e grassi saturi [13].

Il microbioma intestinale partecipa alla fisiopatologia della PMOS fungendo da mediatore dell'infiammazione di basso grado. La disbiosi determina un'alterazione della permeabilità della barriera intestinale (*Leaky Gut Syndrome*), permettendo il passaggio nel circolo portale di frammenti batterici infiammatori, quali i lipopolisaccaridi (LPS). La conseguente endotossemia metabolica attiva i recettori del sistema immunitario (TLR-4), scatenando una cascata infiammatoria sistemica che aggrava l'insulino-resistenza periferica e stimola direttamente la steroidogenesi androgenica a livello surrenalico e ovarico [7, 13, 29].

STRATEGIE TERAPEUTICHE INTEGRATE

Il moderno modello assistenziale della PMOS si basa sull'istituzione di una rete multidisciplinare attiva e coordinata [1]. La complessità della sindrome richiede la cooperazione sinergica di diverse figure professionali – tra cui il ginecologo, l'endocrinologo, il nutrizionista, il dermatologo e lo psicologo – al fine di strutturare un percorso terapeutico integrato ed evitare i rischi connessi all'over treatment farmacologico isolato.

Intervento sullo Stile di Vita: Costituisce il pilastro terapeutico primario e irrinunciabile. Non si tratta semplicemente di prescrivere una restrizione calorica volta al calo ponderale, ma di educare la paziente a un'alimentazione a basso indice e carico glicemico, ricca di fibre prebiotiche e antiossidanti naturali, in grado di modulare la risposta insulinica post-prandiale. A ciò deve essere associata un'attività fisica regolare, combinando l'esercizio aerobico con il resistance training (allenamento con i pesi). Quest'ultimo si dimostra efficace nel promuovere

l'ipertrofia muscolare, incrementando l'espressione dei trasportatori di glucosio GLUT-4 indipendentemente dall'insulina, migliorando la composizione corporea e riducendo i valori del BRI [1, 28].

Sensibilizzanti all'Insulina endogena: Gli inositoli hanno modificato l'approccio terapeutico integrato. In particolare, la somministrazione combinata di Myo-inositolo e D-chiro-inositolo nel rapporto specifico di 40:1 si è dimostrata di fondamentale importanza. Questi composti agiscono come secondi messaggeri intracellulari del segnale insulinico: il Myo-inositolo ottimizza l'uptake di glucosio a livello periferico e migliora la qualità ovocitaria all'interno del microambiente follicolare, mentre il D-chiro-inositolo contribuisce alla riduzione della sintesi degli androgeni. Questa integrazione migliora il profilo metabolico sistemico e la corretta pulsatilità ipotalamica del GnRH [19]. Altresì essenziale è la correzione di un'eventuale ipovitaminosi D; l'ottimizzazione dei livelli sierici di Vitamina D contribuisce a ridurre l'insulino-resistenza e a favorire la regolare ciclicità ovulatoria [32].

Terapie Ormonali Estroprogestiniche: Nei casi in cui la priorità clinica della paziente non sia il concepimento immediato e si renda necessario contrastare i segni dell'iperandrogenismo o garantire una regolarità dei flussi, l'utilizzo di contraccettivi orali combinati (COCs) rimane un presidio di prima scelta. Questa terapia agisce sopprimendo la secrezione ipofisaria di LH, bloccando la produzione ovarica di androgeni e incrementando la sintesi epatica di SHBG, garantendo al contempo una protezione endometriale cronica assoluta nei confronti del rischio oncologico iperplastico [1, 10, 21].

Modulazione del Microbiota Intestinale: In linea con le recenti scoperte sull'asse intestino-ovaio, l'integrazione complementare con ceppi probiotici specifici e standardizzati (appartenenti prevalentemente ai generi *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*) ha mostrato risultati clinici promettenti. Questa strategia terapeutica agisce nel ripristinare l'integrità della barriera epiteliale intestinale, riducendo l'endotossemia da LPS, determinando una riduzione dei livelli di testosterone libero circolante, un miglioramento globale dei parametri dell'omeostasi glucidica e un decremento dello stato infiammatorio sistemico [13, 33, 34, 35].

CONCLUSIONI

La PMOS si configura come una condizione endocrino-metabolica complessa, sistemica e dinamica, che accompagna la donna lungo l'intero arco della sua esistenza, richiedendo un mutamento della prospettiva clinica da parte dello specialista ginecologo. La gestione moderna della PMOS non deve limitarsi alla risoluzione temporanea del sintomo acuto, ma deve prefiggersi l'obiettivo di attuare una prevenzione cardiovascolare, oncologica e psicologica su vasta scala [3, 9]. Fornendo alle pazienti gli strumenti terapeutici e comportamentali idonei a migliorare il rapporto con il proprio corpo, ottimizzando la salute riproduttiva e prevenendo l'insorgenza delle complicanze metaboliche tardive, garantendo non soltanto la regolarità ormonale, ma una longevità in salute e una migliore qualità della vita globale.

{BIBLIOGRAFIA}

1. Teede HJ, Tay CT, Laven JSE, et al. Recommendations from the 2023 International Evidence-Based Guideline for the Assessment and Management of Polycystic Ovary Syndrome. *Fertil Steril* 2023;120:767-93.
2. Diamanti-Kandaraki E. Polycystic ovary syndrome: a complex condition with a lifelong impact on women's health. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2010;24:153-5.
3. Crosbie EJ, Kitson S, et al. The metabolic drivers of endometrial cancer in women with polycystic ovarian conditions. *The Lancet* 2022;399:1412-20.
4. Monash University Guidelines. Diagnostic algorithms for polycystic ovary syndrome: risk categorization and international screening protocols. *NHMRC Centre for Research Excellence in Women's Health* 2023;2:104-18.
5. Teede HJ, Bahri Khomami M, Morman R, Laven JSE, et al. Polyendocrine metabolic ovarian syndrome, the new name for polycystic ovary syndrome: a multistep global consensus process. *Lancet*. 2026;407(10545):2329-2339. doi:10.1016/S0140-6736(26)00717-8.
6. Franks S, Stark J, Hardy K. Genetic and environmental origins of polycystic ovary syndrome: evidence from early follicular development. *Int J Androl* 2006;29:154-8.
7. Siddiqui S, et al. Polymorphisms and epigenetics of steroidogenesis pathways in the etiology of polyendocrine ovarian syndromes. *Front Endocrinol* 2022;13:8923-41.
8. Zahir AL, Reynolds KA, et al. Genetic determinants of LH secretory burst frequency and hyperandrogenemia in metabolic ovarian dysfunction. *J Clin Endocrinol Metab* 2023;108:1425-33.
9. Fornes R, et al. Long-term metabolic consequences and type 2 diabetes risk stratification in women with hyperandrogenism. *J Endocrinol* 2010;205:67-75.
10. Teede H, Gibson-Helm M, Norman RJ, Boyle J. Polycystic ovary syndrome: perceptions and attitudes of women and primary health care physicians on features of PCOS and renaming the syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:E107-11.
11. Cassar S, et al. Insulin resistance in lean and obese women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev* 2016;32:336-47.
12. Gupta M, et al. Cardiometabolic risk evaluation and glucose tolerance status at diagnosis in adolescents with polycystic ovaries. *Pediatr Diabetes* 2019;20:785-94.

13. Tremellen K, Pearce K. Dysbiosis of The Gut Microbiota (DOGMA): a novel unified theory for the pathogenesis of Polye-docrine Metabolic Ovarian Syndrome (PMOS). *Hum Reprod Update* 2025;31:189-204.
14. Kahsar-Miller MD, Nixon C, Boots LR, et al. Prevalence of polycystic ovary syndrome in first-degree relatives of patients with PCOS. *Fertil Steril* 2001;75:53-8.
15. Piltonen TT, et al. Endometrial stromal fibroblasts from women with polycystic ovary syndrome show aberrant decidualization in response to progesterone. *Hum Reprod* 2015;30:1207-16.
16. Byrne M, et al. Progesterone receptor resistance and uterine natural killer (uNK) cell reduction in anovulatory patients. *J Endocrinol* 2020;246:215-24.
17. Lyzikova JA, et al. Uterine Natural Killer cells kinetics and cytokine synthesis during the secret phase in PCOS phenotypes. *Gynecol Endocrinol* 2020;36:980-5.
18. Strobel L, et al. Comparison of progesterone receptor expression levels between ovulatory and anovulatory PCOS cohorts. *Fertil Steril* 2021;116:1122-30.
19. Katulski K, Podfigurna A, Czyzyk A, Meczekalski B, Genazzani AD. Kisspeptin and LH pulsatile temporal coupling in PCOS patients. *Endocrine*. 2018;61:149-157.
20. Hu KL, et al. The emerging role of Kisspeptin (Kiss1) neurons in neuroendocrine modulation and ovulation defects of PCOS. *Reprod Biol Endocrinol* 2022;20:42-51.
21. Zhang H, et al. Chronic un-opposed estrogen exposure, endometrial hyperplasia, and carcinogenesis in polycystic ovary syn-drome. *J Clin Med* 2007;14:89-96.
22. Liu S, et al. Molecular targets and therapeutic screening for endometrial lesions secondary to systemic metabolic syndromes. *Front Cell Dev Biol* 2021;9:7412-3.
23. Ibáñez L, Oberfield SE, Witchel S, et al. An International Consensus: Development of Polycystic Ovary Syndrome in Adole-scence. *Hormone Research in Paediatrics* 2017;88:371-95.
24. Biro FM, et al. Impact of early adrenarche and pubertal maturation on the clinical expression of polycystic phenotypes. *J Pediatr Adolescent Gynecology* 2008;21:111-5.
25. Legro RS, Driscoll D, Strauss JF, et al. Evidence for a genetic basis for hyperandrogenism and polycystic ovary syndrome in families. *PNAS* 1998;95:14956-60.
26. Pani A, et al. Compensatory hyperinsulinemia and HOMA-IR clinical utility in the reproductive age. *J Endocrinological In-vestigation* 2020;43:921-9.
27. McDonald JA, et al. Gestational diabetes and adverse perinatal outcomes in polycystic ovary syndrome: a population-based study. *AJOG* 2008;199:252-6.
28. Thomas DM, Bredlau C, et al. Beyond Body Mass Index: Body Roundness Index (BRI) as a superior geometric predictor of visceral adiposity area (VFA) and cardiovascular risk in Lean PMOS patients. *Obesity Reviews* 2024;25:13680-92.
29. Patel S, et al. Pro-inflammatory chronic state, reactive oxygen species (ROS), and endometrial dysfunction in endocrine disor-ders. *Am J Reprod Immunol* 2017;78:126-35.
30. Al-Musa ZA, Hameed BM, et al. Body roundness index (BRI) as a novel anthropometric index for predicting metabolic syn-drome in metabolic-ovarian phenotypes. *Clin Nutr ESPEN* 2025;54:112-9.
31. He Y, et al. Systemic inflammation and insulin resistance impair endometrial receptivity during implant windows. *Endocrine* 2018;61:522-31.
32. Morgante G, Luisi S, et al. The role of Vitamin D supplementation in improving insulin resistance and ovulatory function in patients with metabolic ovarian syndromes. *J Clinical Medicine* 2022;11:2431-9.
33. Yoo JY, et al. Progesterone resistance in endometrium of women with metabolic and polycystic ovarian syndromes. *Reproduc-tive Sciences* 2018;25:1152-63.
34. Martinez-Gomez L, Sanabria K, et al. Bifidobacterium and Lactobacillus interventions re-establish barrier integrity in systemic hyperandrogenic phenotypes. *J Clin Endocrinol* 2024;89:541-9.
35. Rostami S, Ghaleh H, et al. Gut-ovary connection: clinical outcomes of probiotic therapy on serum free testosterone levels and systemic inflammation in metabolic syndromes. *Int J Fertil Steril* 2025;19:33-41.