

ภาวะถุงน้ำจำนวนมากที่รังไข่

อรสา เหมะจันทร์ , สุเมธ พัฒนาสุทินนท์

ภาควิชาสูติศาสตร์-นรีเวชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ

บทคัดย่อ

ภาวะถุงน้ำจำนวนมากที่รังไข่เป็นความผิดปกติที่พบได้บ่อยในสตรีวัยเจริญพันธุ์ อาการทางคลินิกที่พบบ่อยประกอบด้วย รอบประจำมาไม่สม่ำเสมอ ภาวะแอนโดรเจนเกินและภาวะอ้วน ผลกระทบในระยะยาวได้แก่ การมีบุตรยากจากไข่ไม่ตก มะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูก และการเพิ่มความเสี่ยงต่อโรคหัวใจและหลอดเลือดซึ่งเป็นผลจากโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ความผิดปกติของระดับไขมันในเลือด และความดันโลหิตสูง การวินิจฉัยยึดถือตามเกณฑ์ของ Rotterdam และต้องทำการแยกโรคอื่นๆ ออกไป บทความนี้ได้รวบรวมความรู้ความเข้าใจและการดูแลรักษาภาวะถุงน้ำจำนวนมากที่รังไข่ในปัจจุบัน

คำสำคัญ: ภาวะถุงน้ำจำนวนมากที่รังไข่ การดูแลรักษา ความเสี่ยงในระยะยาว

Polycystic Ovary Syndrome

Aurasa Hemachandra , Sumate Pattanasuttinont✉

Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine,
Srinakharinwirot University

ABSTRACT

Polycystic ovary syndrome (PCOS) is a common disorder of reproductive-aged women. Common clinical symptoms of PCOS include menstrual irregularities, hyperandrogenism and obesity. Long-term sequelae include anovulatory infertility, endometrial carcinoma, and an increased risk for cardiovascular disease due to type 2 diabetes mellitus, dyslipidemia, and hypertension. The PCOS is diagnosed by the Rotterdam criteria and other diseases must be excluded. The current understanding and management of PCOS are discussed in this article.

Keywords: Polycystic ovary syndrome, management, long-term risks

Sumate Pattanasuttinont✉

Department of obstetrics And Gynecology,
Faculty of Medicine,
Srinakharinwirot University.
62 Moo 7 Ongkharak , Nakhon Nayok 26120, Thailand.
Telephone; 0-3739-5085-6 ext 10802

ภาวะถุงน้ำจำนวนมากที่รังไข่ (Polycystic Ovarian Syndrome, PCOS) พบได้ประมาณร้อยละ 4-12 ของหญิงในวัยเจริญพันธุ์ จัดเป็นความผิดปกติของระบบต่อมไร้ท่อที่พบบ่อยที่สุดของหญิงในวัยนี้ และเป็นสาเหตุที่ทำให้เกิดความผิดปกติของระดูที่พบได้บ่อยรวมทั้งภาวะมีบุตรยากด้วย

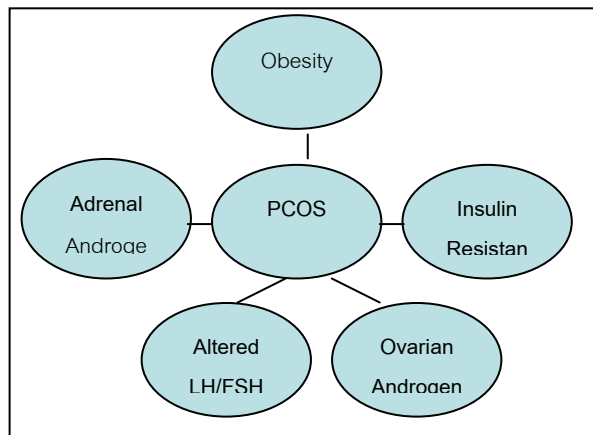
ในปี ค.ศ.1935 Irving F. Stein และ Michael L. Leventhal² ได้อธิบายถึงความสัมพันธ์ระหว่างภาวะขาดระดูและการมีถุงน้ำจำนวนมากที่รังไข่ซึ่งร่วมกับการพบอาการแสดงของภาวะบุรุษเพศ เช่น ผิวมัน ขนดก และบางรายมีภาวะอ้วนร่วมด้วย โดยเรียกกลุ่มอาการนี้ตามชื่อผู้ศึกษาว่า Stein-Leventhal syndrome ต่อมาได้มีการรายงานผลการรักษาโดยตัดชิ้นเนื้อรังไข่ออกบางส่วนทั้ง 2 ข้าง (wedge resection) ซึ่งพบว่าสามารถทำให้ผู้ป่วยมีระดูกลับมาเป็นปกติและตั้งครรภ์ได้³ จึงทำให้เกิดความเชื่อว่าการผิดปกติของโรคนี้จะอยู่ที่รังไข่ และด้วยเหตุดังกล่าวทำให้การรักษาโรคนี้จำกัดอยู่เพียงกลุ่มผู้ป่วยจำนวนน้อยที่มีลักษณะเข้าได้กับเกณฑ์การวินิจฉัยข้างต้นเท่านั้น ซึ่งในปัจจุบันทราบว่าผู้ป่วยที่มีลักษณะครบดังกล่าวนี้จัดเป็นกลุ่มที่การดำเนินโรคไปมากแล้ว ผู้ป่วย PCOS อาจมีความแตกต่างกันได้ทั้งลักษณะทางคลินิก ทางกายวิภาค ทางพยาธิสรีรวิทยา และทางระบบต่อมไร้ท่อ PCOS จึงถูกนิยามใหม่ว่าเป็นกลุ่มอาการที่เกิดจากภาวะไข่มืดกเร็วซึ่งมีความหลากหลายทั้งสาเหตุการเกิด

และลักษณะทางคลินิก ในปัจจุบันได้รวมถึงภาวะดื้อต่ออินซูลิน การมีอินซูลินในเลือดสูง และภาวะฮอร์โมนแอนโดรเจนเกินด้วย⁴

สาเหตุ

ยังไม่ทราบแน่นอนว่า PCOS เกิดจากสาเหตุใด มีบางรายงานกล่าวว่าเป็นโรคซึ่งอาจจะเข้ามาแต่กำเนิดแล้วมาวินิจฉัยได้ในขณะเข้าวัยรุ่น⁵ จากหลักฐานต่างๆ^{1,4} ในปัจจุบันชี้กันว่าสาเหตุของ PCOS นั้น สลับซับซ้อนมีทั้งปัจจัยทางพันธุกรรมและปัจจัยอื่นๆ ดังรูปที่ 1

รูปที่ 1 แสดงสาเหตุของการเกิด PCOS



ผู้ป่วย PCOS มักมีประวัติในครอบครัว และญาติสายตรงมีภาวะ PCOS จึงคาดว่าภาวะดังกล่าวน่าจะมีการถ่ายทอดทางพันธุกรรมแต่ยังศึกษาไม่พบรูปแบบของการถ่ายทอดที่แน่นอน ทั้งนี้เนื่องจากมีข้อจำกัดหลายประการ เช่น จำนวนครอบครัวที่ทำการศึกษา เพราะผู้ป่วยส่วนใหญ่มักมีภาวะมีบุตรยาก ทำให้ไม่สามารถประเมินความสัมพันธ์ของการถ่ายทอดทางพันธุกรรม

ได้ นอกจากนี้ยังไม่สามารถกำหนดลักษณะ phenotype ของสมาชิกแต่ละคนในครอบครัวได้แน่ชัดโดยเฉพาะในเพศชาย รวมถึงยังไม่มี การกำหนดเกณฑ์การวินิจฉัยภาวะ PCOS ที่ชัดเจนและเป็นมาตรฐานเดียวกันในแต่ละ การศึกษาด้วย^{6,7}

การศึกษาที่ผ่านมาพบว่ามียีนหลาย ตัวที่เกี่ยวข้องกับการเกิดภาวะ PCOS ที่สำคัญ ได้แก่ CYP11a ซึ่งมีตำแหน่งอยู่ใกล้กับยีนของ อินซูลิน จึงส่งผลกระทบต่อการสร้างฮอร์โมน สเตียรอยด์จากรังไข่ และมีบทบาทสำคัญใน การเกิดภาวะแอนโดรเจนเกินรวมทั้งภาวะขน ตกในผู้ป่วย PCOS ด้วย⁶ เชื่อว่ามีการถ่ายทอด ทางพันธุกรรมแบบ autosomal dominant โดยทฤษฎีแล้วจะพบว่าร้อยละ 50 ของมารดา และพี่น้องผู้หญิงของผู้ป่วยจะต้องมีภาวะ PCOS ด้วย แต่ความจริงพบว่ามีการเกิด PCOS ในอัตราเพียงร้อยละ 20-40 เท่านั้น ทั้งนี้อาจเป็นผลจากปัจจัยทางพันธุกรรมและ สิ่งแวดล้อมอื่นๆ ร่วมกัน และคาดว่าอาจมียีน อื่นๆ อีกหลายตัวที่เกี่ยวข้องกับการเกิดภาวะ PCOS จึงทำให้มีการแสดงลักษณะทางคลินิกที่ หลากหลายออกไป โดยพบว่าสมาชิกเพศหญิง ในครอบครัวของผู้ป่วยที่มีภาวะ PCOS จะมี อุบัติการณ์ของภาวะดื้อต่ออินซูลินและอินซูลิน ในเลือดสูงมากขึ้น และเพศชายมีศีรษะล้าน ก่อนวัยอันควร¹

พยาธิวิทยา

ลักษณะทางพยาธิวิทยาของ polycystic ovary ประกอบด้วยฟองไข่

(follicles) จำนวนมากในระยะต่างๆ ทั้งที่กำลัง พัฒนาและฝ่อไปล้อมรอบเนื้อเยื่อสโตรมาที่ หนาตัวขึ้น โดยลักษณะที่เห็นภายนอกจะ พบว่ารังไข่มีขนาดใหญ่ขึ้น ทั้งปริมาตรและ พื้นที่ผิวซึ่งเพิ่มขึ้นประมาณ 2.8 และ 2 เท่า ตามลำดับ⁸ มีแคปซูลสีขาวเรียบและหนาหุ้ม อยู่โดยรอบ เมื่อตัดขวางจะพบมีฟองไข่ขนาด เส้นผ่านศูนย์กลาง 4-8 มิลลิเมตร เรียงอยู่ใต้ แคปซูล ลักษณะคล้ายสร้อยประคำ (necklace-like pattern) ซึ่งพบว่าจำนวนของ primordial follicles จะเท่าเดิม แต่จำนวนของ ฟองไข่ที่พัฒนาและฝ่อไปมีจำนวนเพิ่มขึ้นเป็น 2 เท่า สำหรับกระบวนการที่นำไปสู่การพัฒนา เป็นถุงน้ำนั้นยังไม่ทราบแน่ชัด แต่พบว่าฟองไข่ เหล่านี้จะเจริญไปหยุดอยู่ที่ระยะ mid-antral stage จากนั้นจะเกิดการสะสมของ follicular fluid เนื่องจากการขยายตัวของ antrum ทำให้ เกิดลักษณะเป็น cystic follicles และส่วนของ granulosa cell จะค่อยๆ ฝ่อบางไป

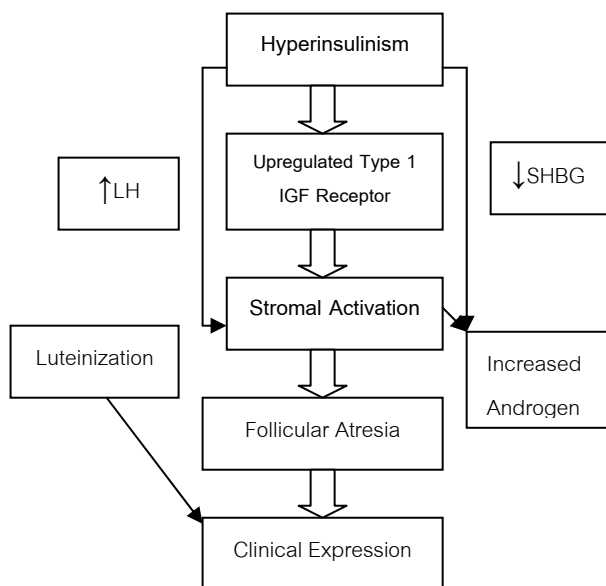
พยาธิสรีรวิทยา

กลไกการเกิดภาวะ PCOS สามารถ จำแนกเป็นความผิดปกติหลักดังนี้

1. ความผิดปกติทางหน้าที่ของต่อมใต้ สมอง (Abnormal pituitary function)
2. ความผิดปกติของการสร้าง สเตียรอยด์ (Abnormal steroidogenesis)
3. ภาวะดื้อต่ออินซูลิน (Insulin Resistance) และภาวะอินซูลินในเลือดสูง (Hyperinsulinemia)

สาร Insulin-like growth factors (IGF) ทำหน้าที่ร่วมกับ gonadotropins ในการควบคุมสภาวะแวดล้อมภายในรังไข่ ช่วยส่งเสริมการสร้างสารสเตียรอยด์ต่างๆ การพัฒนาของฟองไข่ และยังควบคุมการทำงานของ granulosa cell และ theca cell ด้วย รังไข่ยังสามารถสร้าง insulin-like growth factor binding proteins (IGF-BP) 1 ถึง 5 ได้ ซึ่งทำหน้าที่หลักคือควบคุมการออกฤทธิ์ของ IGF ในผู้ป่วย PCOS ระดับของ IGF-1 และ FSH จะอยู่ในเกณฑ์ปกติ แต่พบ IGF-BP สูงขึ้นและทำให้มีการเปลี่ยนแปลงการทำงานของ IGF เป็นผลให้มีการหยุดการพัฒนาของฟองไข่อยู่ที่ระยะ antral stage ซึ่งเป็นระยะที่มี androgen content เป็นส่วนใหญ่⁹ ดังรูปที่ 2

รูปที่ 2 แสดงบทบาทของอินซูลินต่อกลไกการควบคุมฮอร์โมนต่างๆ

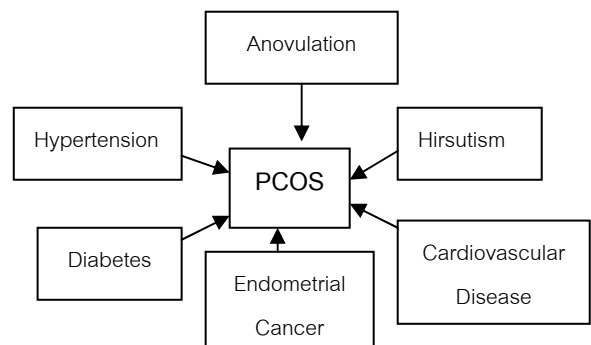


การสร้างฮอร์โมนแอนโดรเจนจากรังไข่ที่ถูกยับยั้งด้วยอินซูลินและ LH เป็นสำคัญ ดังนั้นการที่มีอินซูลินในเลือดสูงจึงส่งเสริมให้มีภาวะแอนโดรเจนในเลือดสูงซึ่งขึ้นตาม ทั้งที่สร้างจากรังไข่เองและจากการที่อินซูลินทำให้ต่อมใต้สมองหลั่ง LH มากขึ้นทั้งในแง่ปริมาณและความถี่

ลักษณะทางคลินิก⁸

ผู้ป่วยที่มีภาวะ PCOS จะมาพบแพทย์ด้วยอาการและอาการแสดง ดังรูปที่ 3

รูปที่ 3 แสดงสภาวะทางคลินิกที่สัมพันธ์กับ PCOS

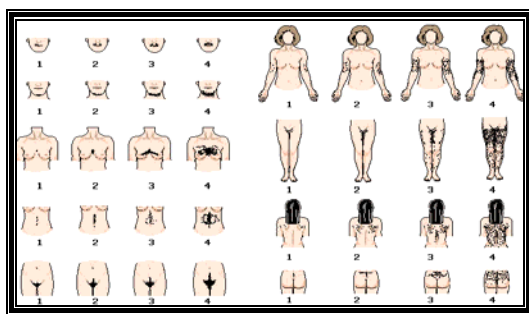


1. รอบระดูผิดปกติ (Menstrual irregularity) : พบได้บ่อยถึงร้อยละ 80 โดยอาจมีการขาดระดู (secondary amenorrhea) หรือมีระดูนานๆ ครั้ง (oligomenorrhea) คือ มีรอบระดูห่างกันมากกว่า 35 วัน หรือมีระดูเพียง 6-8 ครั้งต่อปี ผู้ป่วยมักมาด้วยอาการสำคัญคือระดูมาไม่สม่ำเสมอหรือขาดระดู โดยเลือดระดูที่ออกมานั้นมักมีปริมาณน้อย ยกเว้นในกลุ่มที่มีเยื่อบุโพรงมดลูกหนาตัวมากๆ ซึ่งจะมีเลือดออกปริมาณมากและนานกว่าปกติได้

2. อาการแสดงของภาวะแอนโดรเจนเกิน (hyperandrogenism) : ได้แก่ ภาวะขนดก (hirsutism) มีสิวขึ้น หน้ามัน และมีหัวล้านแบบเพศชาย (androgenic alopecia) สำหรับภาวะขนดกจัดว่าเป็นลักษณะเฉพาะที่สำคัญ พบได้ประมาณร้อยละ 70 ของผู้ป่วยที่มีภาวะ PCOS โดยอาจมีอาการได้ตั้งแต่น้อยถึงรุนแรง ขนที่เพิ่มมากขึ้นมักจะค่อยๆ เพิ่มอย่างช้าๆ พบได้บ่อยบริเวณด้านข้างของใบหน้า เหนือริมฝีปากและคาง อาจลามไปถึงบริเวณคอได้ และขนบริเวณหัวหน่าว (pubic hair) จะมีลักษณะแบบเพศชาย คือ มีขนงอกไปถึงสะดือ เป็นรูปสามเหลี่ยมตั้ง ในกรณีที่มีความรุนแรงมากจะพบขนที่หน้าอกด้วย ส่วนขนในที่อื่นๆ เช่น ตามแขน ขา ท้องและหลัง อาจพบได้แต่ไม่จัดว่ามีความสำคัญเนื่องจากไม่ใช่ขนที่เกี่ยวข้องกับฮอร์โมนเพศ

การประเมินความรุนแรงของภาวะขนดกจะใช้วิธีของ Ferriman-Gallwey (F-G) ซึ่งจะดูปริมาณของขนตามที่ต่างๆของร่างกายรวม 9 แห่ง ดังรูปที่ 4

รูปที่ 4 แสดงการประเมินภาวะขนดกด้วยวิธีของ Ferriman-Gallwey



โดยถือเอาคะแนนที่มากกว่า 7 ในการวินิจฉัยภาวะขนดก¹¹ ในผู้ป่วย PCOS พบว่าความรุนแรงของภาวะขนดกมีความสัมพันธ์กับระดับของแอนโดรเจนในกระแสเลือด และมีความแปรปรวนได้ในแต่ละกลุ่มเชื้อชาติด้วย⁴ นอกจากนี้ในกลุ่มที่มีแอนโดรเจนในเลือดสูงขึ้น จะพบมีหัวล้านแบบเพศชายร่วมได้ ส่วนการมีสิวขึ้นและหน้ามันนั้น เกิดได้จากการกระตุ้นต่อมไขมันจากผลของแอนโดรเจนที่มากขึ้น แต่ไม่จัดเป็นลักษณะสำคัญของ PCOS

3. ภาวะอ้วน (obesity) : พบได้ประมาณร้อยละ 50 ของผู้ป่วยที่มีภาวะ PCOS โดยจะมีลักษณะอ้วนแบบกลางลำตัว (central obesity) หรือเรียกอีกอย่างหนึ่งว่า android obesity ซึ่งสามารถพบได้ในผู้ป่วยที่มีภาวะแอนโดรเจนเกินจากสาเหตุอื่นๆ ในผู้ป่วยเบาหวานและผู้ป่วยที่มีไขมันในเลือดสูง พบว่าผู้ป่วยที่มีภาวะอ้วนแบบนี้ จะทำให้อัตราส่วนเอวต่อสะโพก (waist to hip ratio) สูงขึ้น เมื่อเทียบกับผู้ที่อ้วนแบบเพศหญิง (gynecoid obesity) และไม่มีภาวะ PCOS⁷ จากการศึกษาพบว่าอัตราส่วนของเอวต่อสะโพกมากกว่า 0.85 จะมีความเสี่ยงต่อโรคเบาหวาน โรคเกี่ยวกับหัวใจและหลอดเลือดมากขึ้น⁸ แต่อย่างไรก็ตามยังไม่มีการศึกษาแน่ชัดว่าผู้ป่วย PCOS จะมีแนวโน้มที่มีน้ำหนักตัวเพิ่มขึ้นง่ายกว่าปกติหรือไม่ แต่พบว่าผู้ป่วย PCOS ที่มีภาวะอ้วนร่วมด้วยนั้น จะชักนำไปเกิดภาวะดื้อต่ออินซูลินและมี

อินซูลินในเลือดสูงได้โดยไม่ขึ้นกับภาวะ PCOS เลย นอกจากนั้นผู้ป่วย PCOS ที่มีภาวะอ้วน มักมีปัญหาในการลดน้ำหนักและรักษาน้ำหนักให้คงที่ทั้งๆที่ได้ใช้วิธีการควบคุมอาหารและออกกำลังกายอย่างเคร่งครัดแล้วก็ตาม

4. ภาวะมีบุตรยาก (infertility) : ผู้ป่วย PCOS จำนวนไม่น้อยมาพบแพทย์ด้วยปัญหา มีบุตรยาก ซึ่งสาเหตุหลักเกิดจากการที่ไข่ตกลดลงหรือมีภาวะไข่ไม่ตกเรื้อรัง (chronic anovulation) ทำให้โอกาสตั้งครรภ์ลดลง และในบางรายไม่สามารถตั้งครรภ์ได้เลย นอกจากนี้ยังมีบางการศึกษาพบว่า ในหญิงที่มีภาวะแอนโดรเจนในเลือดสูงจะมีอัตราเสี่ยงการแท้งเองในไตรมาสแรก และเกิดภาวะเบาหวานระหว่างตั้งครรภ์ (gestational DM) สูงกว่าปกติด้วย¹ แต่ยังไม่ทราบกลไกชัดเจน และเนื่องจากสาเหตุสำคัญที่ทำให้ผู้ป่วยมีบุตรยากคือการไม่ตกไข่ ดังนั้นการรักษาจึงมักมุ่งเน้นไปที่การกระตุ้นไข่ตก ซึ่งจะได้กล่าวถึงต่อไป

5. ภาวะดื้อต่ออินซูลินและมีอินซูลินในเลือดสูง (insulin resistant and hyperinsulinemia) : มีการศึกษาพบความสัมพันธ์ระหว่างภาวะ PCOS กับภาวะดื้อต่ออินซูลิน โดยที่ไม่มีปัจจัยของภาวะอ้วนมาเกี่ยวข้อง ซึ่งพบได้ราวร้อยละ 20-40 ของผู้ป่วย^{6,7} โดยทั่วไปความรุนแรงของภาวะดื้อต่ออินซูลินมักไม่มากนัก แต่อาจส่งผลให้เพิ่ม

ความเสี่ยงต่อการเป็นโรคเบาหวาน และทำให้ลักษณะทางคลินิกอื่นๆ ของ PCOS แย่ลงได้ นอกจากนี้ยังทำให้เกิดความผิดปกติของระดับไขมันในเลือดด้วย

สำหรับในทางคลินิกการตรวจพบภาวะดื้อต่ออินซูลินทำได้ยาก ผู้ป่วยส่วนใหญ่ มักมีระดับน้ำตาลปกติและตรวจไม่พบระดับอินซูลินที่สูงขึ้น เนื่องจากมีข้อจำกัดในการตรวจทางห้องปฏิบัติการในกรณีของผู้ป่วย PCOS ที่มีภาวะแอนโดรเจนในเลือดสูงและมีอินซูลินในเลือดสูงร่วมด้วย จะพบลักษณะทางผิวหนังที่สำคัญ คือ acanthosis nigricans เป็นผิวหนังที่หนาตัว พื้นผิวคล้ายกำมะหยี่และมีสีเข้มขึ้น พบได้บริเวณด้านหลังคอ ข้อพับต่างๆ ได้แก่ รักแร้ ขาหนีบและใต้ราวนม เป็นต้น รวมถึงบริเวณที่มีการลงน้ำหนัก เช่น ข้อศอก และข้อนิ้วมือด้วย เกิดจากมี epidermal hyperkeratosis และมีการเพิ่มขึ้นของ dermal fibroblast แต่ไม่พบว่ามีเม็ดสีเมลานินเพิ่มขึ้นแต่อย่างใด^{1,7} ดังรูปที่ 5

รูปที่ 5 แสดงผิวหนังหนาตัว acanthosis nigrican บริเวณต้นคอและรักแร้



การวินิจฉัย PCOS

ในปัจจุบันการวินิจฉัยภาวะ PCOS ใช้ลักษณะทางคลินิก ร่วมกับการตรวจทางห้องปฏิบัติการและการตรวจด้วยคลื่นเสียงความถี่สูง โดยต้องมีเกณฑ์การวินิจฉัย (Diagnostics criteria) อย่างน้อย 2 ใน 3 ข้อต่อไปนี้¹²

1. มีรอบประจำผิดปกติ (menstrual cycle irregularity) คือ มีภาวะขาดประจำ หรือมีระดูนานๆ ครั้ง

2. มีอาการแสดงของภาวะแอนโดรเจนสูง เช่น ขนดก สิวขึ้น หน้ามัน และ/หรือ ร่วมกับการตรวจพบระดับแอนโดรเจนในเลือดสูง

3. การตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงพบลักษณะของ polycystic ovary และได้วินิจฉัยแยกโรคอื่นแล้ว ได้แก่ ภาวะโปรแลคตินในเลือดสูง โรคของต่อมธัยรอยด์ โรคของต่อมหมวกไต ได้แก่ Congenital adrenal hyperplasia (CAH) กับ Cushing's syndrome และเนื้องอกที่ผลิตแอนโดรเจน เป็นต้น นอกจากนี้มีลักษณะอื่นๆ ที่ช่วยในการวินิจฉัย PCOS ได้แก่ การเริ่มมีอาการในช่วงเข้าสู่วัยสาว (peripubertal onset) มีภาวะมีบุตรยาก มีภาวะอ้วน ตรวจพบมีภาวะดื้อต่ออินซูลินและอินซูลินในเลือดสูง และมีประวัติครอบครัวเป็น PCOS เป็นต้น

การส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการ

ปัจจุบันยังไม่มี การตรวจทางห้องปฏิบัติการใดที่สามารถวินิจฉัยภาวะ PCOS ได้ จุดประสงค์ในการตรวจนั้นมีรายละเอียดต่อไปนี้¹³

การตรวจเพื่อช่วยสนับสนุนการวินิจฉัย ได้แก่

- Gonadotropin levels: ระดับอัตราส่วนของ LH ต่อ FSH ในผู้ป่วย PCOS มักมากกว่า 2:1-3:1 แต่ในปัจจุบันไม่ค่อยได้ใช้แล้ว เนื่องจากมีความไวและความจำเพาะต่ำ โดยพบว่ามากกว่าร้อยละ 50 ของผู้ป่วย PCOS จะมีอัตราส่วน LH ต่อ FSH อยู่ในระดับปกติ โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่อ้วน เพราะจากการศึกษาพบว่าดัชนีมวลกายที่เพิ่มขึ้น จะมีผลทำให้ความถี่และปริมาณของ LH ที่หลั่งออกมาลดลง

- Androgen levels: ตรวจเพื่อดูภาวะ hyperandrogenemia โดยนิยมวัดระดับเทสโทสเตอโรน ทั้งหมด ในกระแสเลือด (total testosterone) ซึ่งมีค่าปกติน้อยกว่า 60 ng/dL (ค่าปกติ 0.5-3.5 nmol/L ถ้ามากกว่า 5 nmol/L ให้คิดถึงกลุ่มเนื้องอกที่หลั่งแอนโดรเจน) แต่ในบางสถาบันก็นิยมวัดเป็นระดับเทสโทสเตอโรนอิสระ (free testosterone) หรือ free androgen index (FAI): testosterone x 100/SHBG มีค่าปกติน้อยกว่า 5 เนื่องจากสามารถสะท้อนถึงผลของภาวะอินซูลินในเลือดสูงต่อการลดลงของระดับ sex hormone binding globulin (SHBG) ได้ด้วย โดยจะพบค่า free testosterone เพิ่มขึ้น ถ้าระดับ SHBG ลดลง

การตรวจเพื่อแยกโรคและภาวะอื่นๆ ออกไป ได้แก่

- Thyroid function tests เพื่อแยกโรค และภาวะความผิดปกติของต่อมธัยรอยด์ ค่าปกติของ thyroid stimulating hormone น้อยกว่า 500 mU/L

- Prolactin level เพื่อแยกภาวะโปรแลคตินในเลือดสูง ค่าปกติ 0.5-5 IU/L

- 17-hydroxyprogesterone (17-OHP) เพื่อวินิจฉัยแยกโรค CAH ค่าปกติต่ำกว่า 200 ng/dL

- Dehydroepiandrosterone sulfate (DHEAS) เพื่อแยกเนื้องอกรังไข่หรือเนื้องอกต่อมหมวกไตที่ผลิตแอนโดรเจน

- 24-hour urine free cortisol เพื่อแยกโรค Cushing's syndrome

การตรวจเพื่อประเมินภาวะดื้อต่ออินซูลินและความเสี่ยงในระยะยาวอื่นๆ เหมาะในรายที่มีภาวะอ้วนหรือมีประวัติเบาหวานในครอบครัว ได้แก่

- Fasting glucose เพื่อคัดกรองภาวะเบาหวาน ค่าปกติต่ำกว่า 126 mg/dL

- 2-hour oral glucose tolerance test เพื่อดูภาวะดื้อต่ออินซูลิน ค่าปกติต่ำกว่า 140 mg/dL.

- Fasting insulin ค่าปกติต่ำกว่า 30 mU/L

- Lipid profiles ได้แก่ cholesterol, HDL, LDL และ triglycerides เพื่อประเมินความเสี่ยงต่อโรคหัวใจและหลอดเลือดในระยะยาว

การตรวจด้วยคลื่นเสียงความถี่สูง

ในปัจจุบันมีการตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงทางช่องคลอดอย่างแพร่หลาย ทำให้สามารถตรวจพบพยาธิสภาพของระบบสืบพันธุ์เพศหญิงได้ชัดเจนมากขึ้น ทั่วไปจะทำการตรวจในวันที่ 3-5 ของรอบระดูหรือหลังจากมีเลือดออกทางช่องคลอดจากการรับประทานยาโปรเจสทิน ในกรณีที่ตรวจพบฟองไข่เด่น (Dominant follicle) ขนาดโตกว่า 10 มิลลิเมตรขึ้นไปหรือพบ corpus luteum ร่วมด้วยให้ทำการตรวจใหม่ในรอบระดูถัดไป ลักษณะสำคัญของการตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงในผู้ป่วย PCOS จะพบมี antral follicles ขนาดเส้นผ่านศูนย์กลาง 2-9 มิลลิเมตร จำนวน 12 ใบขึ้นไป เรียงตัวกันที่ขอบนอกของรังไข่ มองดูคล้ายเป็นสร้อยไข่มุกหรือสร้อยประคำ (string of pearls หรือ necklace-like pattern) หรือมีปริมาณของรังไข่เพิ่มขึ้นมากกว่า 10 ลูกบาศก์เซนติเมตร ($0.5 \times \text{ความยาว} \times \text{ความกว้าง} \times \text{ความหนา}$)¹⁴ และพบสโตรมาซึ่งเห็นเป็น hyperechogenic ซึ่งการวินิจฉัยภาวะ polycystic ovary ต้องตรวจพบตามเกณฑ์ข้อใดข้อหนึ่งอย่างน้อยหนึ่งข้างของรังไข่ โดยมีความไวและความจำเพาะในการตรวจร้อยละ 75 และ 99 ตามลำดับ¹⁵ และลักษณะดังกล่าวนี้ต้องแยกให้ออกจาก multi-follicular ovary ซึ่งพบในรังไข่ของหญิงที่พ้นจากภาวะ hypogonadotropic hypogonadism หรือในรังไข่ที่มีการกระตุ้นไข่ (ovulation induction) จะพบว่าขนาดของ

follicles ในผู้ป่วยเหล่านี้จะปกติหรือใหญ่ขึ้นเพียงเล็กน้อยไม่เรียงตัวอยู่ตามขอบนอกและไม่มีสโตรมาที่หนาตัวขึ้น อย่างไรก็ตามการตรวจพบลักษณะ polycystic ovary ไม่ใช่ลักษณะจำเพาะของ PCOS เพราะสามารถพบในผู้ป่วยที่มีภาวะไข่ไม่ตกเรื้อรังจากสาเหตุอื่นๆ หรือในผู้ป่วยที่มีรอบระดูปกติได้ด้วย¹⁶

การวินิจฉัยแยกโรค¹⁷

โดยทั่วไปการสืบค้นเพื่อหาสาเหตุของการมีรอบระดูผิดปกติ ประกอบด้วย ความผิดปกติของต่อมใต้สมอง ต่อมธัยรอยด์ ต่อมหมวกไต และรังไข่ ดังตารางที่ 1 เนื่องจากภาวะ PCOS มีลักษณะทางคลินิกได้หลากหลาย จึงต้องมีการวินิจฉัยแยกโรคต่างๆ ดังต่อไปนี้

ตารางที่ 1 แสดงการวินิจฉัยแยกโรคของPCOS

Differential diagnosis of PCOS

Hypogonadotropic hypogonadism

- Nutrition

- Excessive exercise

- Chronic disease

Hyperprolactinemia

- Macroadenoma (>1 cm)

- Microadenoma (<1 cm)

- Idiopathic hyperprolactinemia (no visible lesion)

Hypothyroidism

Hyperadrenalism

- Cushing syndrome

- Cushing disease

- Nonclassic congenital adrenal hyperplasia

Androgen-secreting tumors

- Ovarian

- Adrenal

1. Hypogonadotropic hypogonadism คือมีภาวะบกพร่องของฮอร์โมนต่อมใต้สมอง ทั้ง LH และ FSH ทำให้ขาดฮอร์โมนเอสโตรเจน ส่วนใหญ่เกิดจากการขาดสารอาหาร เช่น anorexia nervosa หรือ bulimia เป็นต้น และนักกีฬาที่มีการฝึกฝนอย่างหนัก เช่น นักกรีฑา นักว่ายน้ำ นอกจากนี้เนื้องอกของต่อมใต้สมอง เช่น craniopharyngioma ก็มีผลต่อการหลั่งฮอร์โมน FSH ทำให้รังไข่สูญเสียการทำงานได้

2. Hyperprolactinemia ฮอร์โมนนี้มีผลกระทบด้านลบโดยตรง ประมาณร้อยละ 90 ของผู้ป่วยจึงมีน้ำนมไหลร่วมด้วย เชื่อว่าฮอร์โมนนี้มีผลต่อจังหวะการหลั่ง gonadotropin releasing hormone (GnRH) ทำให้การหลั่ง FSH และ LH ผิดปกติ ส่งผลให้มีภาวะไข่ไม่ตก และขาดระดับสูงสุดในที่สุด โปรแลคตินระดับ 20-200 $\mu\text{g/L}$ อาจเกิดจากหลายสาเหตุ เช่น ความเครียด ภาวะบกพร่องฮอร์โมน thyroxine PCOS หรือ microadenomas ส่วนระดับโปรแลคตินที่มากกว่า 200 $\mu\text{g/L}$ มักเป็นผลมาจาก macroadenomas

3. Thyroid dysfunction ในหญิงวัยเจริญพันธุ์ภาวะบกพร่องฮอร์โมน thyroxine ทำให้มีการเปลี่ยนแปลงของรอบประจำเดือนได้ ทั้งปริมาณเลือดที่ออกและระยะห่างของรอบประจำเดือน ซึ่งอาจจะขาดประจำเดือนหรือระดูมามากก็ได้ สามารถวินิจฉัยได้โดยการตรวจวัดระดับ thyroid stimulating hormone (TSH) ในเลือด

4. Cushing's syndrome เป็นกลุ่ม

อาการที่มีระดับกลูโคคอร์ติคอยด์สูงอย่างต่อเนื่องโดยไม่ทราบสาเหตุ พบบ่อยในหญิงวัยเจริญพันธุ์อายุระหว่าง 20-40 ปี จำเป็นต้องแยกโรคจากภาวะ PCOS แต่ความชุกของโรคต่ำกว่ามาก และมักมีอาการแสดงอื่นๆ ร่วมด้วย เช่น moon face, buffalo hump, abdominal striae, truncal obesity และอาจพบความดันโลหิตสูงร่วมด้วย

5. Cushing's disease เป็นโรคที่เกิดจากเนื้องอกต่อมใต้สมองมีการหลั่งฮอร์โมน ACTH มากผิดปกติสามารถตรวจคัดกรองได้โดยส่งตรวจ free cortisol ในปัสสาวะตลอด 24 ชั่วโมง

6. Congenital Adrenal Hyperplasia (CAH) เกิดจากการขาดเอนไซม์ 21-hydroxylase ซึ่งทำหน้าที่เปลี่ยน 17-hydroxyprogesterone (17-OHP) เป็น cortisol จึงทำให้เกิดการสะสมของสารตั้งต้นดังกล่าว และเปลี่ยนไปเป็นแอนโดรเจนจำนวนมากแทน ผู้ป่วยจึงมีอาการแสดงของภาวะแอนโดรเจนเกิน สามารถคัดกรองโดยส่งตรวจระดับ fasting 17-OHP ถ้าระดับ <200 ng/dL (6.0 nmol/L) สามารถแยกโรค CAH ได้ ถ้าระดับ >500 ng/dL (15.1 nmol/L) สามารถวินิจฉัยได้เลย แต่ถ้าค่าอยู่ระหว่าง 200-500 ng/dL ให้ตรวจ ACTH stimulation test เพื่อยืนยันการวินิจฉัยต่อไป

7. Androgen-producing tumors อาจเกิดที่รังไข่หรือต่อมหมวกไต ส่วนใหญ่มักไม่ใช่เนื้อร้าย โดยผู้ป่วยมักแสดงภาวะบุรุษเพศอย่างเฉียบพลันและมีการดำเนินโรคเร็ว

เนื้องอกที่พบบ่อยที่สุดในหญิงวัยเจริญพันธุ์คือ Sertoli-Leydig cell tumor

8. Exogenous anabolic/sex steroid พบในกลุ่มนักกีฬาและนักเพาะกายที่ใช้สารกระตุ้นเหล่านี้

ผลกระทบระยะยาวของผู้ป่วยที่เป็น PCOS

เนื่องจากภาวะ PCOS ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงกระบวนการเผาผลาญพลังงานของร่างกายและระบบสืบพันธุ์ จึงส่งผลกระทบต่อสุขภาพผู้ป่วยในอนาคตที่สำคัญมีดังนี้¹²

- ความเสี่ยงต่อการเกิดโรคเบาหวานชนิดที่ 2 (Non-insulin dependent diabetes mellitus: NIDDM)¹⁸

มีรายงานพบว่า 20-40% ของผู้ป่วย PCOS จะมีภาวะดื้อต่ออินซูลิน หรือเป็นเบาหวานเมื่อเข้าสู่ช่วงอายุ 40 ปี และในการศึกษาหญิงวัยหมดระดูที่มีประวัติเป็น PCOS พบว่าเป็นโรคเบาหวานชนิด NIDDM สูงถึง 13% เมื่อเทียบกับ 2% ของกลุ่มประชากรควบคุม เนื่องจากภาวะดื้อต่ออินซูลินนั้นจะคงอยู่ตลอดชีวิตของผู้ป่วยจึงเป็นไปได้ว่าอุบัติการณ์ของการเกิด NIDDM น่าจะสูงขึ้นตามอายุที่มากขึ้น^{19, 20}

- ความเสี่ยงต่อการเกิดเยื่อบุโพรงมดลูกหนาตัวและมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูก

เนื่องจากในภาวะ PCOS ผู้ป่วยจะมีภาวะไข่ไม่ตกเรื้อรัง เยื่อบุโพรงมดลูกจึงถูกกระตุ้นโดยฮอร์โมนเอสโตรเจนตลอดเวลา โดย

ไม่มีฮอร์โมนโปรเจสเทอโรนมาต้านฤทธิ์ (unopposed estrogen) ทำให้เกิดภาวะเยื่อบุโพรงมดลูกหนาตัวผิดปกติ และเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งของเยื่อบุโพรงมดลูกได้มากขึ้นถึง 3 เท่า²¹ โดยพบในผู้ป่วยที่มีอายุน้อยกว่ากลุ่มประชากรทั่วไป อย่างไรก็ตามมะเร็งที่พบมักมีลักษณะของเซลล์เป็นแบบ well-differentiated ทำให้มีการพยากรณ์โรคที่ดี บางรายงานแนะนำให้ทำการตัดชิ้นเนื้อจากเยื่อบุโพรงมดลูก (endometrial biopsy) ในกรณีที่ต้องสงสัยความเสี่ยงสูงพบเยื่อบุโพรงมดลูกหนาตัวมากกว่า 12 มิลลิเมตร หรือผู้ที่มีประวัติได้รับ unopposed estrogen เป็นเวลานาน แม้วัดความหนาของเยื่อบุโพรงมดลูกได้ปกติ (5-12 มิลลิเมตร) ก็ตาม¹

- ความเสี่ยงต่อภาวะระดับไขมันในเลือดผิดปกติ โรคของระบบหัวใจและหลอดเลือด

ในผู้ป่วย PCOS จะพบมีความผิดปกติของระดับไขมันในเลือด²² โดยมีระดับ total cholesterol, LDL และ triglycerides สูงขึ้น ส่วนระดับ HDL และ HDL₂ ลดลง ซึ่งเป็นที่ทราบกันดีว่าภาวะอ้วนและภาวะ impaired glucose tolerance ทำให้เกิดความผิดปกติของระดับไขมันดังกล่าว ส่วนผลของภาวะแอนโดรเจนเกินต่อระดับไขมันนั้น ยังไม่ทราบกลไกที่ชัดเจน แต่ไม่ว่าจะเกิดจากกลไกใดก็ตาม ผู้ป่วยเหล่านี้ก็มีความเสี่ยงต่อการเกิด plaque formation ในหลอดเลือดหัวใจมากกว่ากลุ่มประชากรทั่วไปถึง 2 เท่าและมีโอกาสเกิดความดันโลหิตสูงมากกว่าราว 4 เท่า²³ ทำให้มีความ

เสี่ยงในการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดมากขึ้นตามไปด้วย ทั้งนี้เนื่องจากมีปัจจัยเสี่ยงหลายข้อได้แก่ ภาวะ impaired glucose tolerance, android obesity, hyperandrogenism , dyslipidemia และ hypertension ดังตารางที่ 2

ตารางที่ 2 แสดงเกณฑ์ในการวินิจฉัย metabolic syndrome ในผู้ป่วย PCOS

Risk factor	Cut-off
1. Abdominal obesity (Waist circumference)	>88 cm (>35 inches)
2. Triglycerides	>150 mg/dl
3. HDL-C	<50 mg/dl
4. Blood pressure	>130/85 mmHg
5. Fasting and 2 h glucose from OGTT	110-126 mg/dl and/or 2 h glucose 140-199 mg/dl

จากการศึกษาในระยะยาวในผู้ป่วยที่มีภาวะ PCOS พบว่าถึงแม้ความเสี่ยงต่อโรคหัวใจและหลอดเลือดจะเพิ่มขึ้น แต่อัตราตายและคุณภาพชีวิตไม่ได้แตกต่างจากกลุ่มประชากรควบคุม²⁴

การรักษา

เป้าหมายของการรักษาผู้ป่วยที่มีภาวะ PCOS แบ่งออกได้เป็น

1. การรักษาตามอาการ ได้แก่ การรักษาภาวะที่เกิดจากแอนโดรเจนเกิน เช่น ขนดก สิว หน้ามัน โดยการลดระดับของแอนโดรเจนในกระแสเลือดลง ควบคุมน้ำหนักตัวให้อยู่ในเกณฑ์ที่เหมาะสมทำให้มีรอบประจำเป็นปกติ

รวมถึงกระตุ้นการตกไข่เพื่อให้เกิดการตั้งครรภ์ในกรณีที่ต้องการมีบุตรด้วย

2. การรักษาเพื่อป้องกันความเสี่ยงในระยะยาว ได้แก่ การรักษาภาวะต่อต่ออินซูลินและภาวะอินซูลินในเลือดสูง ซึ่งทำให้มีอัตราเสี่ยงต่อโรคเบาหวานและโรคหลอดเลือดหัวใจ การป้องกันภาวะเยื่อบุโพรงมดลูกหนาตัวและมะเร็งของเยื่อบุโพรงมดลูก เป็นต้น

ในการรักษาเพื่อที่จะให้บรรลุเป้าหมายดังกล่าวจำเป็นต้องใช้วิธีการรักษาหลายวิธีและยาหลายชนิดร่วมกัน ดังต่อไปนี้

การรักษาอาการที่เกิดจากภาวะแอนโดรเจนเกิน

อาการที่เกิดจากภาวะแอนโดรเจนเกิน ได้แก่ มีขนดก สิว หน้ามัน และมีศีรษะล้านแบบเพศชาย (androgenic alopecia) เป็นต้น ซึ่งปัญหาที่พบบ่อยที่สุดในทางคลินิก คือ ภาวะขนดก (hirsutism) ซึ่งเป็นลักษณะขนที่มีสีเข้ม หยาบ ขึ้นตามบริเวณที่ไวต่อแอนโดรเจน เป้าหมายหลักของการรักษา คือ ลดการผลิตฮอร์โมนจากรังไข่ ป้องกันการออกฤทธิ์ของแอนโดรเจนต่อเนื้อเยื่อเป้าหมาย และลดภาวะอินซูลินในเลือดสูง ซึ่งมีผลลดปริมาณของแอนโดรเจนอิสระ การรักษาด้วยยาส่วนใหญ่ มักต้องใช้เวลา 3-6 เดือนจึงเห็นผลที่ชัดเจน²⁶ จึงจำเป็นต้องใช้วิธีอื่นๆ ร่วมด้วยเสมอ ดังจะได้กล่าวถึงต่อไป

1. ยาเม็ดคุมกำเนิดชนิดฮอร์โมนรวม²⁷ จัดได้ว่าเป็นวิธีที่มีประสิทธิภาพสำหรับภาวะขนดกแต่ก็มีปัญหาเกี่ยวกับการ

ตอบสนองต่อการรักษาและระยะเวลาที่เห็นผลไม่เท่ากันในแต่ละบุคคลสำหรับยาเม็ดคุมกำเนิดนอกจากจะลดการสร้างแอนโดรเจนจากรังไข่แล้ว ยังมีผลเพิ่ม SHBG จากผลของเอสโตรเจนด้วย จึงทำให้ระดับเทสโทสเตอโรนอิสระลดลง²⁸ นอกจากนี้ยังทำให้รอบระดูกลับมาเป็นปกติ ซึ่งเป็นการป้องกันภาวะเยื่อโพรงมดลูกหนาตัวด้วย²⁹ ทำให้มีการเลือกใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดที่ประกอบด้วยโปรเจสตินชนิดที่มีฤทธิ์ของแอนโดรเจนต่ำหรือมีคุณสมบัติต้านฤทธิ์แอนโดรเจน เช่น cyproterone acetate หรือ drospirenone แต่จากการศึกษาพบว่าผลการรักษาไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญระหว่างโปรเจสตินแต่ละชนิด³⁰ ในทางปฏิบัติจึงควรเลือกใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดชนิดฮอร์โมนต่ำ (Ethinyl estradiol: 30-35 μ g) เป็นอันดับแรกในผู้ป่วยที่มีอายุต่ำกว่า 35 ปี มีอาการแสดงของภาวะแอนโดรเจนเกินระดับน้อยถึงปานกลาง ไม่สูบบุหรี่และไม่มีข้อบ่งห้ามอื่น²⁷

2. ยาในกลุ่มต้านฤทธิ์แอนโดรเจน (antiandrogens, androgen receptor antagonists) มักใช้ร่วมกับยาเม็ดคุมกำเนิดเพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษา กรณีที่มีอาการแสดงของภาวะบุรุษเพศปานกลางถึงมากหรือไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาเพียงตัวเดียว³¹ ยาในกลุ่มนี้ออกฤทธิ์โดยรบกวนการจับของแอนโดรเจนกับเนื้อเยื่อเป้าหมายบริเวณ hair follicles ยาที่ใช้บ่อยได้แก่

2.1 Spironolactone จัดอยู่ในกลุ่มยาขับปัสสาวะใช้รักษาภาวะขนดกเนื่องจากมีฤทธิ์ต้านแอนโดรเจนเมื่อใช้ในขนาดสูง (75-200 mg/d)¹³ โดยออกฤทธิ์แย่งจับกับตัวรับของแอนโดรเจนที่เนื้อเยื่อเป้าหมาย ยับยั้งการหลั่งสเตียรอยด์จากรังไข่และต่อมหมวกไต และยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ 5 α -reductase การตอบสนองต่อยาใช้เวลา 3-6 เดือน มีความปลอดภัยสูง แต่ให้ระวังในผู้ป่วยโรคไตเนื่องจากทำให้เกิดภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูงได้ นอกจากนี้ยังไม่ควรใช้ในหญิงตั้งครรภ์เนื่องจากมีผลต่อทารกและอาจทำให้เกิดความผิดปกติของการสร้างอวัยวะเพศชายได้ จากหลายการศึกษาพบว่าการใช้ spironolactone ทำให้อารมณ์มาปกติมากขึ้น ภาวะขนดกและสิวดีขึ้น²⁶

2.2 Flutamide เป็นยาที่ต้านฤทธิ์แอนโดรเจน ออกฤทธิ์โดยแย่งจับกับตัวรับของแอนโดรเจน โดยทั่วไปใช้รักษามะเร็งของต่อมลูกหมาก และให้ผลในการรักษาภาวะขนดกได้ดีโดยใช้ขนาด 250 mg/d⁸ ผลข้างเคียงที่สำคัญคือ มีพิษต่อตับและมีรายงานว่าทำให้เกิดภาวะตับวายได้³² จึงควรเลือกใช้เฉพาะในรายที่ใช้ยาอื่นไม่ได้ผล นอกจากนี้ยังมีพิษต่อทารกในครรภ์จึงต้องมีการคุมกำเนิดร่วมด้วย

2.3 5 α -reductase inhibitors ได้แก่ finasteride ใช้ในการรักษาต่อมลูกหมากโตออกฤทธิ์โดยยับยั้งเอนไซม์ 5 α -reductase ซึ่งมีหน้าที่เปลี่ยน testosterone ไปเป็น dihydrotestosterone (DHT) โดยใช้ขนาดยา 5 mg/d ให้ผลการรักษาภาวะขนดกค่อนข้างดี

และมีผลข้างเคียงน้อย³³ อย่างไรก็ตามยานี้มีพิษต่อทารกในครรภ์สูงโดยทำให้เกิดอวัยวะเพศกำกวม (ambiguous genitalia) ในทารกเพศชาย จึงต้องมีการคุมกำเนิดอย่างดีร่วมด้วย

2.4 ยาอื่นๆ เช่น

- Ketoconazole : เป็นยาในกลุ่มต้านเชื้อรา ซึ่งมีฤทธิ์ยับยั้งการสังเคราะห์แอนโดรเจนโดยกดเอนไซม์ P-450 จากการศึกษาพบว่าเมื่อใช้ในขนาด 400-1200 mg/d จะให้การรักษาภาวะขนดกได้โดยเห็นผลในราว 6 เดือน⁸ ผลข้างเคียงได้แก่ คลื่นไส้ อาเจียน และมีพิษต่อตับ

- Ornithine Decarboxylase Inhibitors ทำให้อยู่ในรูป 13.9% cream efloornithine hydrochloride สำหรับทาบริเวณใบหน้า ซึ่งจากการศึกษาพบว่าร้อยละ 32 ของผู้ป่วยมีภาวะขนดกดีขึ้นหลังการใช้ 24 สัปดาห์ เทียบกับกลุ่มยาหลอก³⁴ ปัจจุบันยานี้ได้รับการรับรองโดย FDA ให้ใช้รักษาภาวะขนดกได้

3. ยาในกลุ่ม GnRH agonist ออกฤทธิ์กีดการทำงานของรังไข่ และลดการหลั่ง LH โดยทำให้เกิด gonadotropin desensitization มักเลือกใช้ในกรณีที่วิธีการอื่นไม่ได้ผลหรือใช้ร่วมกับยาอื่นๆ เนื่องจากยามีราคาแพงและมีผลข้างเคียงที่สำคัญ คือทำให้เกิดภาวะกระดูกพรุน (osteoporosis) เพราะทั้งระดับแอนโดรเจนและเอสโตรเจนลดลง จึงไม่เหมาะที่จะใช้ในกลุ่มวัยรุ่น³¹ เนื่องจากการรักษาภาวะขนดกต้องใช้เวลาอย่างน้อย 3-6 เดือน จึงเห็นผล แพทย์จึง

ควรอธิบายให้ผู้ป่วยเข้าใจด้วย นอกจากนี้ยังมีวิธีการอื่นๆ ในการกำจัดขนเฉพาะที่ เช่น การโกน การถอน การขจัดสี การใช้แว็กซ์ การใช้ครีมขจัดขน การจี้ทำลายขนด้วยไฟฟ้า (electrolysis) และการใช้เลเซอร์ซึ่งกำลังได้รับความนิยม โดยวิธีนี้จะใช้หลักการปล่อยแสงที่มีความยาวคลื่นที่ถูกดูดซับได้ดีโดยเมลานินของเส้นขน ทำให้เกิดความร้อนซึ่งทำลายเฉพาะเส้นขนนั้น โดยไม่ทำลายเนื้อเยื่อรอบๆ จึงสามารถกำจัดเส้นขนได้เป็นบริเวณกว้างและไม่เสียเวลามากนัก^{35, 36}

การรักษาภาวะเลือดออกผิดปกติ และรอบระดูผิดปกติ

เนื่องจากผู้ป่วยที่มีภาวะไข่ไม่ตกเรื้อรัง จะมีปัญหาเกี่ยวกับรอบระดูผิดปกติ เช่น oligomenorrhea, secondary amenorrhea หรือมี estrogen breakthrough bleeding นอกจากนี้ยังมีความเสี่ยงต่อภาวะเยื่อบุโพรงมดลูกหนาตัวและมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูก ซึ่งเป็นผลจาก unopposed estrogen การรักษามักให้ยาเม็ด โปรเจสติน โดยให้ยา medroxyprogesterone acetate (MPA) ในขนาด 5-10 mg นาน 14 วัน ทุก 1-2 เดือน¹³ เพื่อให้เกิดการหลุดลอกของเยื่อบุโพรงมดลูกที่เพียงพอ ในกรณีที่ผู้ป่วยยังไม่ต้องการมีบุตร อาจเลือกใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดซึ่งมีข้อดี คือ หาซื้อได้ง่าย รับประทานง่าย และทำให้รอบระดูมาปกติ รวมถึงให้ผลในการรักษาภาวะแอนโดรเจนเกินด้วย

การรักษาภาวะไข่ไม่ตกและมีบุตรยาก^{37,38}

ในผู้ป่วยที่ต้องการมีบุตร สามารถให้การรักษาด้วยยากระตุ้นการตกไข่ โดยยาที่เลือกใช้เป็นตัวแรกคือ Clomiphene Citrate(CC) ซึ่งออกฤทธิ์เป็น selective estrogen receptor modulation (SERM) ได้ผลในการกระตุ้นไข่อ้อยละ 75-80 ทำให้มีการตกไข่และตั้งครรภ์มากขึ้น ขนาดยาที่ใช้คือ 50-100 mg นาน 5 วัน การศึกษาที่ผ่านมายังไม่พบปัจจัยที่ใช้ทำนายการตอบสนองของยา แต่ในผู้ป่วยที่น้ำหนักมากมักต้องให้ยาในขนาดที่สูงขึ้นและมีโอกาสล้มเหลวสูงกว่า บางรายงานพบว่าประมาณร้อยละ 25 ของผู้ป่วยที่มีภาวะ PCOS จะไม่ตอบสนองต่อการให้ CC ซึ่งหมายถึงการที่ไม่มีไข่ตกเมื่อใช้ยาไป 3 รอบระดูติดกัน³⁹ ทำให้ต้องมีการปรับเปลี่ยนการให้ยาแบบอื่นได้แก่ การให้ CC ร่วมกับ dexamethasone หรือให้ CC เป็นเวลานานมากขึ้นเป็นต้น

ในผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อ CC จะมีการให้ยาในกลุ่ม gonadotropins ได้แก่ human menopausal gonadotropin (hMG) หรือ recombinant FSH โดยให้ยาในขนาดต่ำๆ พบว่ามีการตกไข่และตั้งครรภ์มากกว่าร้อยละ 50 และมีความเสี่ยงต่อการตั้งครรภ์แฝดและเกิดภาวะรังไข่ถูกกระตุ้นมากเกินไป (ovarian hyperstimulation syndrome) ลดลง เมื่อเปรียบเทียบกับ การให้ยาในขนาดสูงหรือใช้ร่วมกับ GnRH analog⁴⁰

เนื่องจากการรักษาด้วยวิธีนี้ต้องดูแลผู้ป่วยอย่างใกล้ชิดด้วยมีความเสี่ยงดังกล่าว

ข้างต้น จึงควรเลือกใช้นี้ในกรณีที่ให้ CC แล้วไม่ได้ผลและถ้าการรักษาด้วย hMG หรือ rFSH ยังคงไม่ได้ผล จะพิจารณาให้ GnRH agonist เพื่อลดการหลั่ง gonadotropins ในร่างกายจากนั้นจึงให้ gonadotropins เพื่อกระตุ้นฟองไข่ให้เจริญและกระตุ้นการตกไข่ในขั้นตอนสุดท้ายซึ่งพบว่ามีอัตราการตั้งครรภ์สูงขึ้น⁴¹

นอกจากการใช้ยาแล้วยังมีการผ่าตัดทำ wedge resection ของรังไข่ ซึ่งจากการศึกษาต่างๆพบว่าผลสำเร็จมีความแตกต่างกันมาก เชื่อว่าการตัดเนื้อของรังไข่ออกทำให้การสร้างแอนโดรเจนจากรังไข่ลดลง ผู้ป่วยจึงมีการตกไข่และตั้งครรภ์เพิ่มขึ้นแต่มักเป็นเพียงชั่วคราวเท่านั้น⁴² ปัจจุบันการรักษาดังกล่าวไม่เป็นที่นิยมแล้ว เนื่องจากการใช้ยาต่างๆได้ผลค่อนข้างดีและการผ่าตัดมักทำให้เกิดพังผืดซึ่งทำให้มีปัญหา มีบุตรยากตามมาภายหลังได้⁴³ ส่วนการจี้รังไข่ด้วยไฟฟ้า (ovarian drilling) ก็ให้ผลใกล้เคียงกับการทำ wedge resection การรักษาโดยการผ่าตัดนี้มักเลือกทำเป็นวิธีสุดท้ายเมื่อการรักษาอื่นไม่ได้ผลแล้ว

การรักษาความผิดปกติทางเมตาบอลิก : แบ่งได้เป็น

1. Nonpharmacologic treatment
 เนื่องจากภาวะอ้วนพบได้มากถึงกว่าร้อยละ 50 ของผู้ป่วย PCOS จึงควรมีการส่งเสริมให้ผู้ป่วยเหล่านี้ลดน้ำหนักลง ด้วยการควบคุมอาหารและออกกำลังกายซึ่งจัดเป็นการรักษาที่

สำคัญ โดยถ้าสามารถลดน้ำหนักลงได้ราวร้อยละ 5-7 ของน้ำหนักเดิม จะมีผลในการลดระดับแอนโดรเจนลง ทำให้ภาวะดื้อต่ออินซูลินดีขึ้นและเพิ่มระดับ SHBG⁴⁴ ในผู้ป่วยบางรายพบภาวะขนดกดีขึ้น มีระดับกลูโคสมาปกติและสามารถตั้งครรภ์ได้เอง สำหรับเป้าหมายของการลดน้ำหนัก ควรให้ค่า BMI ต่ำกว่า 27 kg/m² จากการศึกษายังพบอีกว่าการออกกำลังกายจะช่วยลดอุบัติการณ์การเกิดโรคเบาหวานในผู้ป่วย PCOS ได้ถึงร้อยละ 58 เมื่อเทียบกับการรักษาด้วยยา metformin เพียงอย่างเดียว ซึ่งลดลงเพียงร้อยละ 31¹ สำหรับการควบคุมอาหารในบางการศึกษาแนะนำให้เลือกรับประทานอาหารที่มีโปรตีนสูง แต่พบว่าอาจเกิดผลเสียต่อไตและทำให้ระดับไขมันในเลือดสูงขึ้น⁶ ดังนั้นจึงมีแนวโน้มให้ผู้ป่วยเหล่านี้เลือกอาหารในกลุ่มคาร์โบไฮเดรตเชิงซ้อนและผักผลไม้แทน

2. Pharmacologic treatment จากการศึกษาพบว่าภาวะดื้อต่ออินซูลินมีความสำคัญในพยากรณ์โรคของภาวะ PCOS ในปัจจุบันจึงได้มีการนำยาที่ช่วยให้อินซูลินออกฤทธิ์ได้ดีขึ้น (insulin-sensitizing agents) มาใช้ในการรักษา PCOS มากขึ้น⁴⁵ โดยพบว่าอาการทางคลินิกและผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการมีการเปลี่ยนแปลงที่ดีขึ้นภายใน 3 เดือนหลังจากเริ่มรับประทานยา จัดเป็นวิธีการรักษาที่มุ่งเน้นไปยังสาเหตุของโรคโดยตรง ไม่ใช่รักษาแต่อาการทางคลินิกซึ่งเป็นเพียงปลายเหตุเท่านั้น ยาที่มีการนำมาใช้ได้แก่

2.1 Metformin (Biguanide)

โดยทั่วไปใช้ในการรักษาโรคเบาหวาน ชนิด NIDDM มีฤทธิ์หลักในการลดการสร้างกลูโคสจากตับ และสามารถเพิ่มความไวของเนื้อเยื่อต่ออินซูลินได้บ้าง สำหรับการนำมาใช้รักษา PCOS นั้น จะให้ในขนาด 500 mg วันละ 3-4 ครั้ง ซึ่งมีการศึกษาพบว่าทำให้ภาวะดื้อต่ออินซูลินดีขึ้น ระดับแอนโดรเจนในเลือดลดลงรอบระดับมาปกติและในบางรายสามารถตั้งครรภ์ได้เอง⁴⁶ นอกจากนี้ยังพบว่าเมื่อให้ metformin ร่วมกับ clomiphene citrate เพื่อกระตุ้นการตกไข่ จะทำให้เกิดการตกไข่และตั้งครรภ์ได้สำเร็จมากขึ้น⁴⁷ ในปัจจุบันได้มีการศึกษาเพิ่มเติมและให้ความเห็นว่า การให้ metformin ในระยะยาว อาจสามารถลดความเสี่ยงในการเกิดโรคเบาหวาน โรคหัวใจและหลอดเลือดได้ด้วย สำหรับภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรงของยาดังนี้ คือทำให้เกิดภาวะ lactic acidosis ซึ่งพบได้น้อยและมักเกิดในผู้ป่วยที่มีโรคทางอายุรกรรมอยู่แล้ว เช่น ติดเชื้อในกระแสเลือด โรคไต โรคหัวใจล้มเหลว เป็นต้น จึงไม่แนะนำให้ใช้ในผู้ป่วยที่มีโรคดังกล่าว ส่วนผลข้างเคียงอื่นๆ ได้แก่ อาการของระบบทางเดินอาหาร เช่น ปวดท้อง เบื่ออาหาร คลื่นไส้ อาเจียนและท้องเสียได้

2.2 Troglitazone

(Thiazolidinediones) : มีฤทธิ์เพิ่มความไวของเนื้อเยื่อต่ออินซูลิน ช่วยลดภาวะอินซูลินในเลือดสูง ลดระดับแอนโดรเจน และทำให้ความผิดปกติทางเมตาบอลิกอื่นๆดีขึ้น จากการศึกษาพบว่า การให้ troglitazone ในระยะ

ยาวทำให้เกิดการตกไข่ได้⁴⁸ ปัจจุบัน troglitazone ได้ถูกถอนออกจากตลาดแล้ว เนื่องจากพบมีพิษต่อตับและทำให้เกิดภาวะตับวายในผู้ป่วยหลายราย สำหรับยารุ่นใหม่ ได้แก่ rosiglitazone และ pioglitazone พบว่ามีความปลอดภัยต่อตับมากกว่า มีรายงานว่า rosiglitazone ขนาด 4 mg ให้ 1-2 ครั้งต่อวัน เทียบเท่ากับการให้ metformin ในการกระตุ้นให้เกิดการตกไข่และทำให้ภาวะดีซ่านดีขึ้น ส่วน pioglitazone ขนาด 45 mg ต่อวันก็สามารถนำมาทดแทนในผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองหรือไม่สามารถทนต่อยา metformin ได้ แต่อย่างไรก็ตามยังคงต้องมีการศึกษาเพิ่มเติมต่อไปถึงผลในการรักษา PCOS ของยาในกลุ่มนี้

ภาวะถุงน้ำจำนวนมากที่รังไข่เป็นความผิดปกติที่พบบ่อยและมีการแสดงออกของโรคที่หลากหลาย ทั้งยังส่งผลกระทบต่อสุขภาพทั้งในระยะสั้นและระยะยาว การวินิจฉัยได้แต่เริ่มต้นจะช่วยให้ดูแลผู้ป่วยได้อย่างมีประสิทธิภาพ และช่วยลดภาวะแทรกซ้อนของโรคในระยะยาวได้ ปัจจุบันมีความก้าวหน้าในการรักษาผู้ป่วยไปมาก ทั้งนี้เนื่องมาจากความรู้ความเข้าใจในพยาธิกำเนิดของโรคที่ดีขึ้น ทิศทางการรักษาจึงมุ่งเน้นไปที่ต้นเหตุของโรคมากขึ้น อย่างไรก็ตามยังคงต้องมีการศึกษาและวิจัยเพิ่มเติมเกี่ยวกับภาวะนี้ต่อไป เพื่อประโยชน์ในการดูแลรักษาผู้ป่วยเป็นสำคัญ

เอกสารอ้างอิง

1. Speroff L, Fritz MA. Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility. 7th edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005: 465-98.
2. Stein IF. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. Am J Obstet Gynecol 1935;29:181-6.
3. Stein RF, Cohen MR. Results of bilateral ovarian wedge resection in 47 cases of sterility. Am J Obstet Gynecol 1949;58:267-74.
4. Polycystic Ovary Syndrome: Western and Asian Perspectives. The 3rd Asian Fertility Expert Meeting. 20-22 April 2006, Ho Chi Minh City, Vietnam.
5. Buggs C, Rosenfield RL. Polycystic Ovary Syndrome in Adolescence. Endocrinol Metab Clin N Am 2005; 34:677-704.
6. Legro RS. Polycystic Ovarian Syndrome. In: Leung PCK, Adashi EY, editors. The Ovary. 2nd edition. San Diego: Elsevier academic press, 2004:489-508.

7. Strauss JF, Barbieri RL. Polycystic Ovarian Syndrome and Hyperandrogenic States. In: Yen and Jaffe's Reproductive Endocrinology, Physiology, Pathophysiology and Clinical Management. 5th edition. San Diego: Elsevier academic press, 2004:597-632.
8. Copperman AB, Mukherjee T, Kase NG. Polycystic Ovarian Syndrome. In: Altchek A, Deligdisch L, Kase NG, editors. Diagnosis and Management of Ovarian Disorders. 2nd edition. San Diego: Elsevier academic press, 2003:337-55.
9. Giudice LC. The insulin-like growth factor system in normal and abnormal human ovarian follicle development. *Am J Med* 1995; 98:48-54.
10. Letterie GS. Assisted Reproductive technology and infertility. 2nd edition. London: Taylor & Francis, 2005:427-50.
11. Hatch R, Rosenfield RL, Kim MH. Hirsutism: implications, etiology, and management. *Am J Obstet Gynecol* 1981; 140:815-30.
12. The Rotterdam ESHRE/ASRM-sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod* 2004; 19: 41-7.
13. Bako AU, Morad S, Atomo WA. Polycystic ovary syndrome: an overview. *Rev Gynecol Prac* 2005; 5:115-22.
14. Hann LE, Hall DA, McArdle CR, Seibel M. Polycystic ovarian disease: sonographic spectrum. *Radiology* 1984; 150: 531-4.
15. Jonard S, Robert Y, Cortet-Rudelli C, Decanter C, Dewailly D. Ultrasound examination of polycystic ovaries: is it worth counting the follicles? *Hum Reprod* 2003; 18: 598-603.
16. Balen AH, Laven JSE, Tan SL, Dewailly D. Ultrasound assessment of the polycystic ovary: international consensus definitions. *Hum Reprod Update* 2003; 9: 505-14.
17. Lane DE. Polycystic ovary syndrome and its differential

- diagnosis. *Obstet Gynecol Surv* 2006; 61:125-35.
18. Wild RA. Long-term health consequences of PCOS. *Hum Reprod Update* 2002;8: 231-41.
19. Legro RS, Kunselman AR, Dodson WC, Dunaif AS. Prevalence and predictors of risk for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrome: a prospective, controlled study in 254 affected women. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 165-9.
20. Ehrmann DA, Barnes RB, Rosenfield RL, Cavaghan MK, Imperial J. Prevalence of impaired glucose tolerance and diabetes in women with polycystic ovary syndrome. *Diabetes Care* 1999; 10: 141-6.
21. Hardiman P, Pillay OS, Atiomo W. Polycystic ovary syndrome and endometrial carcinoma. *Lancet* 2003; 361: 1810-2.
22. Robinson S, Henderson AD, Gelding SV. Dyslipidemia is associated with insulin resistance in women with polycystic ovaries. *Clin Endocrinol* 1996; 44: 277-84.
23. Wild S, Pierpoint T, McKeigue P, Jacobs HS. Cardiovascular disease in women with polycystic ovary syndrome at long-term follow-up: a retrospective cohort study. *Clin Endocrinol* 2000; 52: 595-600.
24. Legro RS. Polycystic ovary syndrome and cardiovascular disease: a premature association? *Endocr Rev* 2003; 24: 302-12.
25. Conway GS, Agrawal R, Betteridge DJ, Jacobs HS. Risk factors for coronary artery disease in lean and obese women with polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol* 1992; 37: 119-25.
26. Hunter MH, Carek PJ. Evaluation and treatment of women with hirsutism. *Am Fam Phy* 2003; 67:2565-72.
27. Vrbikova L, Cibula D. Combined oral contraceptives in the treatment of polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update* 2005; 11: 277-91.
28. Porcile A, Gallardo E. Long-term treatment of hirsutism: desogestrel compared with cyproterone acetate in oral contraceptives. *Fertil Steril* 1991; 55: 877-81.

29. Stanford JL, Brinton LA, Berman ML, Mortel R, Twiggs LB, Barrett RJ, et al. Oral contraceptives and endometrial cancer: do other risk factors modify the association? *Int J Cancer* 1993; 54:243-8.
30. Wiegratz I, Kutschera E, Lee JH, Moore C, Mellinger U, Winkler UH, et al. Effect of four different oral contraceptives on various sex hormones and serum-binding globulins. *Contraception* 2003; 67:25-32.
31. Pazos F, Escobar-Morreale HF, Balsa J, Sancho JM, Varela C. Prospective randomized study comparing the long-acting gonadotropin releasing hormone agonist triptorelin, flutamide, and cyproterone acetate, used in combination with an oral contraceptive, in the treatment of hirsutism. *Fertil Steril* 1999; 71: 122-8.
32. Moghetti P, Tosi F, Tosti A, Negri C, Misciali C, Perrone F, et al. Comparison of spironolactone, flutamide, and finasteride efficacy in the treatment of hirsutism: a randomized, double blind, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 89-94.
33. Wong IL, Morris RS, Chang L, Spahn MA, Stanczyk FZ, Lobo RA. A prospective randomized trial comparing finasteride to spironolactone in the treatment of hirsute women. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 233-8.
34. Hickman JG, Huber f, Palmisano M. Human dermal safety studies with eflornithine HCL 13.9% cream, a novel treatment for excessive facial hair. *Curr Med Res Opin* 2001; 16: 235-44.
35. Dierickx CC, Alora MB, Dover JS. A clinical overview of hair removal using lasers and light sources. *Dermatol Clin* 1999; 17: 357-66.
36. Dierickx CC. Hair removal by lasers and intense pulsed light sources. *Semin Cutan Med Surg* 2000; 19:267-75.
37. Homburg R. The management of infertility associated with polycystic ovary syndrome. *Reprod Biol Endocrinol* 2003; 1: 109-16.
38. Urman B, Yakin K. Ovulatory disorders and infertility. *J Reprod Med* 2006; 51: 267-82.

39. Imani B, Eijkemans MJ, te Velde ER, Habbema JD, Fauser BD. Predictors of patients remaining anovulatory during clomiphene citrate induction of ovulation in Normogonadotropic oligomenorrheic infertility. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:2361-5.
40. Homburg R, Howles CM. Low dose FSH therapy for anovulatory infertility associated with polycystic ovary syndrome: rational, reflections and refinements. *Hum Reprod Update* 1999; 5: 493-9.
41. Homburg R, Berkovitz D, Levy T, Felberg D, Ashkenazi J, Ben-Raphael Z. In-vitro fertilization and embryo transfer for the treatment of infertility associated with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 1993; 60:858-63.
42. Lunde O, Djoesland O, Grottum P. Polycystic ovary syndrome: a follow-up study on fertility and menstrual pattern in 149 patients 15-25 years after ovarian wedge resection. *Hum Reprod* 2001; 16:1479-85.
43. Abdel Gadir A, Mowafi RS, Alnaser HMI, Alonezi OM, Shaw RW. Ovarian electrocautery versus human gonadotropins and pure follicle stimulating hormone therapy in the treatment of patients with polycystic ovarian disease. *Clin Endocrinol* 1990; 33: 585-92.
44. Crave JC, Fimbel S, Lejeune H, Cugnardey N, Dechaud N, Pugeat M. Effects of diet and metformin administration on sex-hormone binding globulin, androgens and insulin in hirsute and obese women. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 2057-62.
45. Wild RA. Metabolic aspects of polycystic ovary syndrome. *Semin Reprod Endocrinol* 1997;15:105-10.
46. Valazquez EM, Acosta A, Mendoza SG. Menstrual cyclicity after metformin therapy in polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol* 1997; 90: 392-5.
47. Nestler JE, Jakubowicz DJ, Evans WS, Pasquali R. Effects of metformin on spontaneous and clomiphene-induced ovulation in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 1998; 338: 1876-80.

48. Azziz R, Ehrmann D, Legro RS, Whilcomb RW, Fereshetian AG, O'keefe M, et al. Troglitazone improves ovulation and hirsutism in the polycystic ovary syndrome: a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 1626-32.