

Polycystic Ovary Syndrome in Dermatological Practice.

Kallapan Pakornphadungsit MD,
Poonkiat Suchonwanit MD,
Tueboon Sriphojanart MD.

ABSTRACT:

PAKORNPHADUNGSIT K, SUCHONWANIT P, SRIPHJOANART T. POLYCYSTIC OVARY SYNDROME IN DERMATOLOGICAL PRACTICE. THAI J DERMATOL 2016; 32: 240-254.

DIVISION OF DERMATOLOGY, FACULTY OF MEDICINE, RAMATHIBODI HOSPITAL, MAHIDOL UNIVERSITY, BANGKOK, THAILAND.

Polycystic ovary syndrome (PCOS) is a malfunction of the endocrine system, which is the common cause of infertility. This condition contains of high androgen and chronic anovulation resulting in disorders such as acne, hirsutism, obesity, menstrual irregularities, and the risk of other conditions, such as metabolic syndrome, type II diabetes, dyslipidemia, etc. PCOS is common in Thailand. The exact cause of this condition is still unclear. There is evidence from genetic together with environmental factors, causing the increment of androgen level. Diagnosis is made from clinical symptoms, the serum hormonal level and ultrasonography of the ovaries. The treatment focuses on the symptoms of the patient. The main treatment is to reduce symptoms of high androgen, prevention of endometrial thickness, and weight control by promoting behavioral change. The use of medical treatment should be tailored to the individual patient. The treatment requires cooperation from the medical team and the patient.

Key words: polycystic ovary syndrome, hirsutism, hyperandrogenism, acne, obesity

From: Division of Dermatology, Faculty of Medicine, Ramathibodi hospital, Mahidol University, Bangkok, Thailand.

Corresponding author: Tueboon Sriphojanart MD., email: tueboon@gmail.com

บทคัดย่อ:

กัลย์ภรณ์ ปกรณ์ผดุงสิทธิ์, พูลเกียรติ สุขนวนิช, ทิวบุญ ศรีพจนารถ ภาวะถุงน้ำรังไข่หลายใบ วารสารโรคผิวหนัง 2559: 32: 240-254.

หน่วยโรคผิวหนัง ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล

ภาวะถุงน้ำรังไข่หลายใบ เป็นความผิดปกติของระบบต่อมไร้ท่อที่พบบ่อยที่สุดในหญิงวัยเจริญพันธุ์ โดยเป็นภาวะที่ประกอบด้วยการที่มีฮอร์โมนเพศชายสูงและไข่ไม่ตกเรื้อรัง ส่งผลให้มีความผิดปกติต่างๆ เช่น ขนดก ผิวมัน สิว โรคอ้วน และมีความเสี่ยงในการเกิดโรคอื่นๆ ตามมาได้หลายระบบ ได้แก่ โรคเบาหวานชนิดไม่พึ่งพาอินซูลิน และภาวะไขมันในเลือดสูง เป็นต้น สาเหตุที่แท้จริงของภาวะนี้ยังไม่ทราบแน่ชัด เชื่อว่าเกิดจากปัจจัยทางพันธุกรรมร่วมกับปัจจัยทางสิ่งแวดล้อม ทำให้มีการสร้างฮอร์โมนเพศชายมากขึ้น การวินิจฉัยภาวะถุงน้ำรังไข่หลายใบ ใช้เกณฑ์ 2 ใน 3 ข้อ คือประวัติรอบประจำเดือนห่างหรือขาดไป ลักษณะทางคลินิกหรือผลเลือดอันเกิดจากฮอร์โมนเพศชายมากกว่าปกติ และการตรวจทางอัลตราซาวด์พบลักษณะถุงน้ำรังไข่หลายใบ ซึ่งเข้าได้กับลักษณะของภาวะถุงน้ำรังไข่หลายใบ การรักษาภาวะนี้มุ่งเน้นตามอาการสำคัญของผู้ป่วย โดยมีหลักการรักษา คือ การควบคุมน้ำหนัก ลดอาการของภาวะฮอร์โมนเพศชายสูง การป้องกันภาวะเยื่อโพรงมดลูกหนาตัว โดยการใช้ ยา ฮอร์โมน และเครื่องมือต่าง ๆ การรักษาต้องมีความร่วมมือจากทีมแพทย์และผู้รับการรักษา

คำสำคัญ: ภาวะถุงน้ำรังไข่หลายใบ, ภาวะขนดก, ภาวะฮอร์โมนแอนโดรเจนสูง, สิว, โรคอ้วน

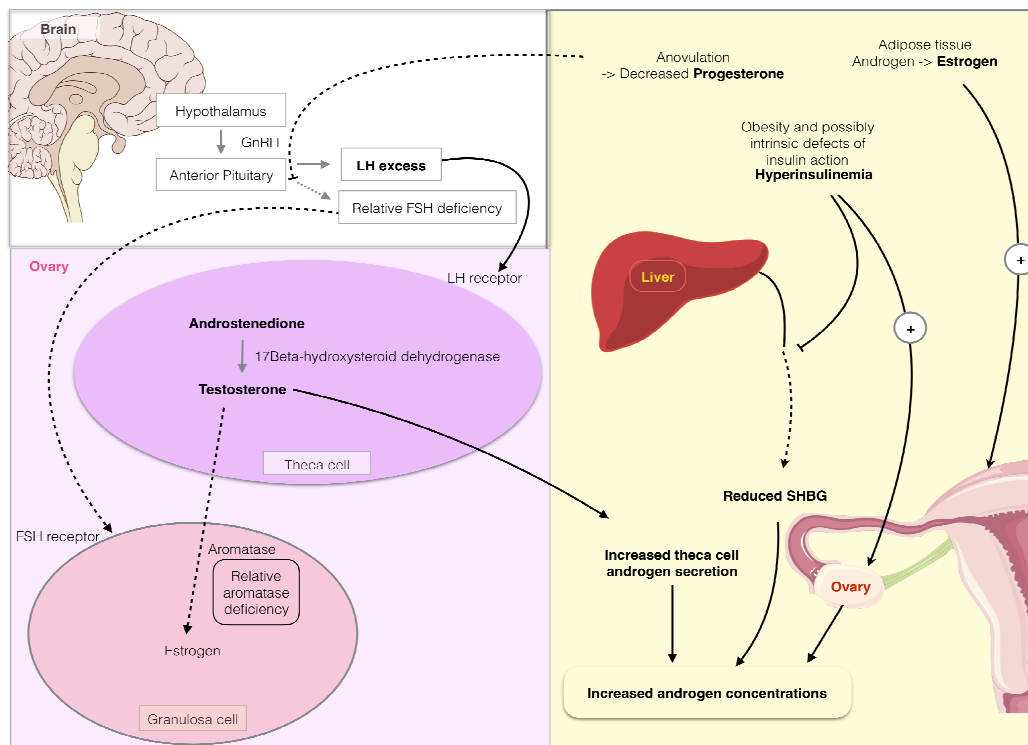
บทนำ

Polycystic ovary syndrome (PCOS) เป็นความผิดปกติของระบบต่อมไร้ท่อที่พบบ่อยที่สุดโดยพบในสตรีวัยเจริญพันธุ์ ประมาณร้อยละ 8 และเป็นสาเหตุที่พบบ่อยที่สุดของผู้ป่วยที่มีบุตรยาก โดยเป็นภาวะที่ประกอบด้วยการมีฮอร์โมน androgen สูงเกิน (hyperandrogenism) และไข่ไม่ตกเรื้อรัง (chronic anovulation) ทั้งนี้เมื่อฮอร์โมน androgen สูง จะทำให้เกิด ภาวะขนดก (hirsutism) สิว (acne) ภาวะอ้วนลงพุง และอาจพบภาวะผมบางทางพันธุกรรม (androgenetic alopecia) ร่วมด้วย ส่วนภาวะไข่ไม่ตกเรื้อรังส่งผลให้ระยะระหว่างประจำเดือนห่างมากขึ้น ผู้ป่วยโรคนี้จะมี ความเสี่ยงในการเกิดโรคอื่นๆ ตามมาได้หลายระบบ ได้แก่ โรคเบาหวานชนิดไม่พึ่งพาอินซูลิน โรคไขมันในเลือดสูง โรคหลอดเลือดหัวใจตีบ โรคกระดูกพรุน มดลูก โรคหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้น

(obstructive sleep apnea : OSA) โรคไขมันพอกตับ (nonalcoholic steatohepatitis) และโรคทางจิตเวช (psychiatric disorder) แพทย์ผิวหนังมีบทบาทสำคัญในการวินิจฉัยและรักษา PCOS เนื่องจากอาการนำของผู้ป่วย PCOS ที่ทำให้ผู้ป่วยวิตกกังวลและมาปรึกษาแพทย์ มักเป็นอาการทางผิวหนัง แพทย์ผู้รักษาจึงควรระลึกถึงภาวะ PCOS และความเสี่ยงในการเกิดโรคต่างๆ ดังกล่าวไว้เสมอ²

พยาธิสรีรวิทยา (รูปที่1)

ในปัจจุบันยังไม่ทราบถึงสาเหตุที่แท้จริงของ PCOS โดยเชื่อว่า เกิดจากสองปัจจัยร่วมกันคือ ปัจจัยทางพันธุกรรมร่วมกับปัจจัยจากสิ่งแวดล้อม¹ จากการศึกษาล่าสุด พบว่า gene DENND1A มีส่วนสำคัญที่ทำให้ระบบฮอร์โมนทำงานผิดปกติ ทั้งในระบบการสืบพันธุ์ และกระบวนการเมตาบอลิซึม³



รูปที่ 1 พยาธิสรีรวิทยาภาวะ PCOS

กลไกการเกิด PCOS พบว่ามีความผิดปกติของสมองส่วน hypothalamus มีการหลั่งฮอร์โมน gonadotropin-releasing (GnRH) เพิ่มขึ้น⁴ ส่งผลกระตุ้นต่อมใต้สมองส่วนหน้าให้หลั่งฮอร์โมน luteinizing (LH) มากขึ้น ในขณะที่หลั่งฮอร์โมน follicle-stimulating (FSH) เท่าเดิมหรือลดลง LH ทำหน้าที่กระตุ้น theca cell ในรังไข่ให้สร้าง androstenedione ซึ่งสามารถเปลี่ยนเป็น testosterone โดยใช้เอนไซม์ 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase (17 β HSD) ส่วน FSH กระตุ้น ovarian granulosa cell สร้างฮอร์โมน estrogen เมื่อ LH มีมากกว่า FSH จึงทำให้การสร้างฮอร์โมนจากรังไข่เป็น testosterone มากกว่าเป็น estrogen ทำให้หยุดการเจริญของ ovarian follicle ส่งผลทำให้เกิด ovarian dysfunction เกิดภาวะไข่ไม่ตก

เรื้อรัง นอกจากนี้ testosterone ยังส่งผลกระทบต่อระบบอวัยวะต่างๆ ทำให้เกิด ภาวะขนดก สิว และภาวะอ้วน เป็นต้น⁵

ในเนื้อเยื่อชั้นไขมัน testosterone สามารถเปลี่ยนเป็น estrogen ส่งผลกระตุ้นการแบ่งตัวของเยื่อบุผนังมดลูกให้หนาตัวขึ้น (endometrial hyperplasia) โดยไม่มีการยับยั้งจาก progesterone เนื่องจากใน PCOS progesterone ในเลือดมีปริมาณต่ำเพราะภาวะไข่ไม่ตก estrogen นั้นยังส่งผลย้อนกลับไปควบคุมต่อมใต้สมองส่วนหน้าไม่ใหสร้าง FSH และเนื่องจากระดับ progesterone ในเลือดต่ำยังส่งผลให้สมองหลั่งฮอร์โมน GnRH ได้มากขึ้นเนื่องจากขาด negative feedback จาก progesterone ทำให้เป็นวงจรที่ไม่สิ้นสุด

ผู้ป่วย PCOS มักพบว่ามี hyperinsulinemia เกิดเป็นภาวะ insulin resistance โดยอินซูลินส่งผลกระตุ้น

theca cell ในรังไข่ให้สร้าง testosterone และส่งผลยับยั้งการสร้าง sex hormone-binding globulin (SHBG) ในตับส่งผลให้มี free testosterone ในกระแสเลือดเพิ่มขึ้น^{1, 3, 6}

การวินิจฉัยและการวินิจฉัยแยกโรค

ปัจจุบัน PCOS ใช้เกณฑ์วินิจฉัย Rotterdam criteria ปี ค.ศ.2003 โดยการวินิจฉัยผู้ป่วยว่าเป็น PCOS ต้องมีลักษณะเข้าได้ตามเกณฑ์ 2 ใน 3 ข้อดังต่อไปนี้^{1, 7}

1. มีรอบประจำเดือนห่างหรือขาดไป (oligoovulation หรือ anovulation)
2. มีลักษณะทางคลินิกของภาวะฮอร์โมน androgen มากกว่าปกติ (hyperandrogenism) คือ สิวมากขึ้น ผิวมัน ขนดก หรือตรวจพบระดับฮอร์โมน androgen ในเลือดสูงกว่าปกติ

ตารางที่ 1 การวินิจฉัยแยกโรคของ PCOS ^{1, 6}

โรค	Hyperandrogenism	ความผิดปกติของประจำเดือน	อาการแสดง	ผลการส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการ
การตั้งครรภ์	ไม่พบ	พบ	คัดตึงเต้านม หน้าท้องโต	Urine hCG สูง
Premature ovarian failure	ไม่พบ	พบ	ไม่มีอาการอื่น	FSH สูง LH สูง estradiol ปกติ
Hypothyroidism	ไม่พบหรือพบน้อย	อาจพบได้	อ่อนล้า ขี้หนาว ท้องผูก น้ำหนักขึ้น อาจพบคอพอก	TSH สูง thyroxine ต่ำ prolactin อาจสูงร่วมด้วย
Hyperprolactinemia	ไม่พบหรือพบน้อย	พบ	น้ำนมไหล	Prolactin สูง
Late onset-congenital adrenal hyperplasia	พบ	อาจพบได้	มีประวัติภาวะมีบุตรยาก ในครอบครัว	Day 5 morning level of 17-hydroxyprogesterone สูง
Ovarian/adrenal tumor	พบ	พบ	คลิตอริสใหญ่ เสียงใหญ่ มีกลิ่น สิวและขนดก	Testosterone >200ng/dL DHEAS >700ug/dL
Cushing syndrome	พบ	พบ	อย่างรุนแรงและรวดเร็ว ความดันโลหิตสูง ข้ำง่าย มี striae บวม ใบหน้าแดง	Androstenedione สูง 24 hours cortisol ในปัสสาวะสูง

3. ตรวจอัลตราซาวด์พบว่ารังไข่หลายใบ โดยพบรังไข่อย่างน้อย 1 ซ้างมีถุงน้ำไม่ต่ำกว่า 12 ใบ แต่ละถุงน้ำมีขนาดเส้นผ่านศูนย์กลาง 2-9 มิลลิเมตร หรือตรวจพบปริมาณรังไข่มากกว่า 10 มิลลิตรขึ้นไป

และต้องวินิจฉัยแยกโรคอื่นที่อาจทำให้มีลักษณะทางคลินิกเช่นเดียวกับ PCOS ได้แก่ ภาวะรังไข่หยุดทำงานก่อนกำหนด (premature ovarian failure), โรคขาดไทรอยด์ฮอร์โมน (hypothyroidism), ภาวะระดับโปรแลคตินสูง (hyperprolactinemia), โรคเนื้องอกรังไข่ (ovarian tumor), โรคเนื้องอกต่อมหมวกไต (adrenal tumor), congenital adrenal hyperplasia และ Cushing's syndrome เป็นต้น (ตารางที่ 1)

โรค	Hyperandrogenism	ความผิดปกติ ของ ประจำเดือน	อาการแสดง	ผลการส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการ
Acromegaly	ไม่พบหรือพบน้อย	อาจพบได้	กระดูกใบหน้า กระดูกนิ้ว มือ นิ้วเท้า โตผิดปกติ จุกใหญ่	Insulin-like growth factor ในเลือด สูง
ภาวะอ้วน	พบได้	มักไม่พบ	อ้วน	ปกติ
การได้รับยา เช่น androgens, valproic acid, cyclosporine เป็นต้น	พบได้	อาจพบได้	มีประวัติการใช้ยา	ปกติ

ตารางที่ 2 ลักษณะหรืออาการแสดงของระบบต่างๆ ใน PCOS

ระบบอวัยวะ	ลักษณะ อาการแสดง
ผิวหนัง	ภาวะขนดก ผิวมัน สิว ผมหงอก acanthosis nigricans
ระบบสืบพันธุ์	ประจำเดือนผิดปกติ ภาวะไข่ไม่ตกหรือรังไข่มีถุงน้ำหลายใบ เยื่อบุโพรงมดลูกหนาตัวผิดปกติ มะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูก
ระบบต่อมไร้ท่อ	โรคเบาหวานชนิดไม่พึ่งพาอินซูลิน ภาวะ androgen เกิน
ระบบหลอดเลือดและหัวใจ	โรคหลอดเลือดหัวใจ โรคไขมันในเลือดผิดปกติ โรคความดันโลหิตสูง
ระบบทางเดินหายใจ	โรคหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้น
ระบบทางเดินอาหาร	โรคไขมันพอกตับ
ระบบจิตเวช	โรควิตกกังวล โรคซึมเศร้า

การส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการ (ตารางที่ 1)^{1, 3, 6}

1. การตรวจเพื่อหาภาวะฮอร์โมน androgen สูง
2. ในผู้ป่วย PCOS ระดับ total testosterone จะอยู่ในช่วง 50-150 ng/dL
3. การตรวจเพื่อวินิจฉัยแยกโรค
 - ระดับ DHEAS เพื่อวินิจฉัยแยกโรคเนื้องอกต่อมหมวกไต
 - ระดับ thyroid stimulating hormone (TSH) เพื่อวินิจฉัยแยกโรคของต่อมไทรอยด์

- ระดับ 17-OHP เพื่อวินิจฉัยแยกโรค congenital adrenal hyperplasia
- LH : FSH ratio ค่าปกติ LH: FSH ratio 1:1
- ระดับ 24-hour urine test for urinary free cortisol เพื่อใช้ในการวินิจฉัยแยกภาวะ Cushing's syndrome
- ระดับ prolactin เพื่อวินิจฉัยแยกภาวะระดับโปรแลคตินสูง
- 4. การตรวจหาความผิดปกติของเมตาบอลิซึม
 - การตรวจระดับน้ำตาลในเลือด

- การตรวจระดับไขมันในเลือด

5. การตรวจอัลตราซาวด์รังไข่

ลักษณะอาการทางคลินิก

ส่วนใหญ่เริ่มมีอาการผิดปกติตั้งแต่ช่วงวัยรุ่น แต่บางรายอาจเริ่มมีอาการผิดปกติเมื่อมีอายุมากขึ้น โดยที่ผู้ป่วยแต่ละรายอาจจะมีชนิดและความรุนแรงของอาการที่แตกต่างกัน ดังตารางที่ 2



รูปที่ 2 Hirsutism เส้นขนหนาและยาวขึ้น ในตำแหน่งเหนือริมฝีปากบน คาง และท้องส่วนล่าง



รูปที่ 3 Female pattern hair loss ผอมบางบริเวณด้านบนของศีรษะ (central distribution)

1.ภาวะ hyperandrogenism

1.1) Hirsutism (รูปที่ 2)

Hirsutism เป็นอาการที่แสดงถึงภาวะ hyperandrogenism ที่พบได้บ่อยที่สุดใน PCOS โดยพบประมาณร้อยละ 60-80 แต่อาจมีอุบัติการณ์แตกต่างกัน

ไปในแต่ละชนชาติ⁸ เกิดจากการทำงานของเอนไซม์ 5 α -reductase type 2 ใน hair follicle ซึ่งเปลี่ยน testosterone เป็น dihydrotestosterone (DHT) โดย DHT ทำหน้าที่เปลี่ยน vellus hair เป็น terminal hair ทำให้มี terminal hair มากกว่าปกติ⁹ และกระจายตัวอยู่

ในลักษณะแบบเพศชาย (male-like distribution) ได้แก่ บริเวณเหนือริมฝีปากบน คาง คอ ออก หน้าท้องส่วนล่าง และหลัง เป็นต้น ความรุนแรงของ hirsutism ต่างกันในแต่ละรายขึ้นอยู่กับความไวของ androgen receptor ของผู้ป่วยแต่ละราย¹ ในการประเมินความรุนแรงของ hirsutism นิยมใช้หลักเกณฑ์ของ Ferriman-Gallwey (F-G) scoring system^{2, 9}

1.2) Acne

เกิดจากอนุพันธ์ของ androgen ที่สร้างจากรังไข่และต่อมหมวกไต ได้แก่ androstenedione, testosterone, dehydroepiandrosterone (DHEA) และ dehydroepiandrosterone-sulfate (DHEAS) จับกับ androgen receptor ของ pilosebaceous unit กระตุ้นการสร้าง comedones ทำให้เกิดขยายของ sebaceous unit เกิดการ keratinization ที่ผิดปกติและกระตุ้นการสร้าง sebum ทำให้เกิดสิวอักเสบในที่สุด บางการศึกษาพบว่าเกิดสิวใน PCOS เกี่ยวข้องกับการทำงานของเอนไซม์ 5 α -reductase type 1 ใน sebaceous gland ที่โดนกระตุ้นโดยอนุพันธ์ของ androgen โดยพบสิรร่วมกับ PCOS ได้ประมาณร้อยละ 20-40 มักพบในรูปแบบของสิวกอักเสบ (inflammatory lesion) ที่ตำแหน่งใบหน้าส่วนล่าง คอ ออก และหลังส่วนบน อาจมีความรุนแรงระดับ moderate to severe ซึ่งขึ้นอยู่กับความไวของ androgen receptor ของผู้ป่วยแต่ละราย^{1,11}

1.3) Alopecia

เกิดจากการทำงานของเอนไซม์ 5 α -reductase type 2 ใน hair follicle ของหนังศีรษะซึ่งช่วยในการเปลี่ยนเป็นอนุพันธ์ของ androgen กระตุ้น terminal hair ให้เปลี่ยนเป็น vellus hair ร่วมกับการลดจำนวน

ของ anagen hair โดย alopecia ใน PCOS มักพบในรูปแบบ typical female pattern hair loss (รูปที่ 3) แต่การพบ alopecia ร่วมกับ PCOS นั้นพบได้ไม่บ่อย เพราะฉะนั้นควรนึกถึงโรคอื่นไว้ด้วย^{1, 12}

2. ประจำเดือนผิดปกติ

ระบบฮอร์โมนที่ผิดปกติใน PCOS ส่งผลทำให้เกิดภาวะไข่ไม่ตก และเกิดประจำเดือนผิดปกติตามมาในที่สุด ลักษณะของประจำเดือนผิดปกติที่พบได้บ่อยใน PCOS ได้แก่ รอบประจำเดือนห่าง (<9 ครั้งต่อปี; oligomenorrhea) และขาดประจำเดือน (missed menses for $\geq$ 3months; amenorrhea) อาจพบรอบประจำเดือนไม่สม่ำเสมอ หรือมีเลือดออกกะปริดกะปรอย (menometrorrhagia) ซึ่งมักพบตามหลังภาวะขาดประจำเดือน (breakthrough bleeding) อย่างไรก็ตาม อาจพบผู้ป่วย PCOS ร้อยละ 15-40 ที่มีรอบประจำเดือนปกติได้ แต่การที่มีรอบประจำเดือนปกติไม่ได้หมายความว่าตกไข่เสมอไป³

3. ถุงน้ำรังไข่หลายใบ

Androgen กระตุ้นให้ ovarian follicle หยุดการเจริญเติบโต จึงทำให้เกิดถุงน้ำในรังไข่หลายใบซึ่งพบได้ร้อยละ 92¹ ใน PCOS เมื่ออัลตราซาวด์จะพบรังไข่ทั้งสองข้างมีขนาดใหญ่ ร่วมกับมี follicle เล็กๆขนาดเท่าๆกันจำนวนมาก เรียงอยู่บริเวณขอบของรังไข่ ที่เรียกว่า 'string of pearls appearance' ตาม Rotterdam criteria ปี ค.ศ.2003 การวินิจฉัย PCOS รังไข่มีถุงน้ำไม่ต่ำกว่า 12 ใบ แต่ละ follicle มีขนาดเส้นผ่านศูนย์กลาง 2-9 มิลลิเมตร อย่างน้อย 1 ข้าง หรือรังไข่มีปริมาตรมากกว่า 10 มิลลิลิตร จากการศึกษาพบว่าผู้ป่วยที่มีผลอัลตราซาวด์เข้าได้กับ PCOS จะพบภาวะขนดกได้ 92% รอบประจำเดือนห่าง 87% โรคเบาหวานชนิดไม่พึ่งพาอินซูลิน 82%¹³ อย่างไรก็ตามพบว่า 16-25% ของคน

ทั่วไป พบลักษณะอัลตราซาวด์รังไข่คล้าย PCOS ได้โดยไม่มีลักษณะทางคลินิก^{1, 14, 15}

4. ภาวะ endometrial hyperplasia/carcinoma

ใน PCOS ฮอรโมนจากรังไข่สร้าง testosterone มากขึ้น ทำให้หยุดการเจริญของ follicle เกิดภาวะไข่ไม่ตกเรื้อรัง บริเวณเนื้อเยื่อไขมัน testosterone จะเปลี่ยนเป็น estrogen มีผลกระทบต่อน้ำหนักมดลูกให้หนาตัวขึ้น (endometrial hyperplasia) โดยไม่มีการยับยั้งจาก progesterone ทำให้เพิ่มความเสี่ยงในการเกิดมะเร็งเยื่อบุผนังมดลูก (endometrial adenocarcinoma) นอกจากนี้ภาวะ hyperinsulinemia, ระดับ IGF-1 ในเลือดสูง, โรคอ้วน, hyperandrogenism ที่พบได้ใน PCOS ยังเพิ่มความเสี่ยงในการก่อมะเร็งเยื่อบุผนังมดลูกอีกด้วย^{1, 16, 17}

5. ภาวะมีบุตรยาก (infertility)

เกิดจากการที่ไข่ไม่ตกเรื้อรัง และพบว่าเพิ่มอัตราการแท้งบุตร เพิ่มอัตราภาวะแทรกซ้อนจากการตั้งครรภ์ เช่น เบาหวานแฝงขณะตั้งครรภ์ ภาวะครรภ์เป็นพิษ ซึ่งสัมพันธ์กับระดับอินซูลินและ plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1)¹⁸

6. ความเสี่ยงทางเมตาบอลิกอื่นๆ

6.1) โรคอ้วน

โรคอ้วนลงพุง (central obesity)¹ พบร่วมกับ PCOS ได้ร้อยละ 30-70 เกิดจากระดับ androgen ที่สูง⁶ และยังทำให้เกิดภาวะอินซูลินในเลือดสูง ส่งผลให้เกิดภาวะดื้อต่ออินซูลิน¹⁹ จากการศึกษาพบว่าการเพิ่มขึ้นของ body mass index (BMI) และการเพิ่มขึ้นของ visceral adiposity เพิ่มอุบัติการณ์ของภาวะ androgen เกินและภาวะประจำเดือนผิดปกติ^{6, 20}

6.2) Metabolic syndrome

เกิดจากระดับ androgen ที่สูงและภาวะดื้ออินซูลิน ทำให้เพิ่มความเสี่ยงในการเป็น metabolic syndrome เกณฑ์การวินิจฉัย metabolic syndrome ใช้มากกว่าหรือเท่ากับ 3 ข้อ ดังต่อไปนี้ ความยาวรอบเอว >88 cm, triglyceride level ≥ 50 mg/dL, HDL ≤ 50 mg/dL, ความดันโลหิต $\geq 130/85$ mmHg, fasting glucose level ≥ 100 mg/dL¹ ภาวะดื้ออินซูลินพบได้บ่อยในผู้ป่วย PCOS โดยพบ impaired fasting glucose ร่วมกับ PCOS ได้ร้อยละ 40 พบโรคเบาหวานชนิดไม่พึ่งพาอินซูลินร่วมกับ PCOS ได้ร้อยละ 10^{6, 21} ภาวะอินซูลินสูงมีส่วนสำคัญที่ทำให้ไข่ไม่ตก (anovulation) และ hyperandrogenism โดยอินซูลินกระตุ้น theca cell ในรังไข่ให้สร้าง testosterone และลดการสร้าง SHBG ในตับ การให้ metformin ซึ่งเป็น insulin sensitizing agent จึงช่วยลดระดับ androgen และช่วยให้ไข่ตกได้²²

6.3) โรคระบบหัวใจและหลอดเลือด

PCOS เพิ่มความเสี่ยงในการเป็นโรคระบบหัวใจและหลอดเลือด โดยยังไม่ทราบว่า PCOS ทำให้เกิดความเสี่ยงโดยตรงหรือเกิดจากโรค metabolic syndrome ที่พบร่วมกับ PCOS การศึกษาพบว่า PCOS มีระดับของสารที่เป็นตัวชี้วัดความเสี่ยงโรคระบบหัวใจและหลอดเลือดเพิ่มมากขึ้น เช่น c-reactive protein, homocysteine, vascular endothelial growth factor และ plasminogen activator inhibitor-1 เป็นต้น²³ และพบว่าผู้ป่วย PCOS มีความเสี่ยงในการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดสมองตีบเพิ่มขึ้น 2 เท่าจากคนปกติ²⁴ เพราะฉะนั้นผู้ป่วยกลุ่มนี้จึงควรได้รับการตรวจวินิจฉัยโรคอ้วน โรคเบาหวาน โรคความดันโลหิตสูง และโรคไขมันในเลือดสูง ทุก 1-2 ปี¹



รูปที่ 4 Acanthosis nigricans ผิวหยาบหนาคล้ายกำมะหยี่ สีน้ำตาลเข้ม พบบริเวณตำแหน่งคอ และรักแร้

7. Acanthosis nigricans (รูปที่ 4)

มีลักษณะผิวหยาบหนาคล้ายกำมะหยี่ สีน้ำตาลเข้ม พบบริเวณตำแหน่งคอ ข้อพับ รักแร้ และขาหนีบ พบร่วมกับผู้ป่วย PCOS ที่มีโรคอ้วนได้ถึงร้อยละ 50 ภาวะนี้บ่งบอกถึงภาวะ Insulin resistance²⁵ เพราะฉะนั้นจึงควรพิจารณาตรวจ glucose tolerance test ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ นอกจากนี้ยังอาจพบรอยโรคผิวหนังอื่นๆ เช่น striae distensae และ acrochordons กลไกการเกิดพบว่าในภาวะอ้วนที่มีภาวะอินซูลินสูง อินซูลินจะจับกับ insulin-like growth factor-1 receptor กระตุ้นการแบ่งตัวและการเจริญเติบโตของ keratinocyte และ dermal fibroblast ทำให้ผิวหนังหนาตัวขึ้น^{1, 26, 27, 28}

8. โรคหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้น (obstructive sleep apnea : OSA)

PCOS เพิ่มความเสี่ยงในการเกิด OSA 5-10 เท่า เชื่อว่าเกิดจากความผิดปกติของระบบฮอร์โมน progesterone เนื่องจากโดยปกติ progesterone ทำหน้าที่ยืดกล้ามเนื้อของทางเดินหายใจส่วนต้น และลดความต้านทานของทางเดินหายใจ^{1, 29}

9. โรคทางจิตเวช

เนื่องจาก PCOS นั้นส่งผลต่อลักษณะภายนอกของผู้ป่วย เช่น อ้วน ขนดก เป็นต้น ซึ่งส่งผลต่อความมั่นใจในตนเอง ความวิตกกังวล จึงส่งผลให้เพิ่มความเสี่ยงทางโรคทางจิตเวชได้ เช่น โรคซึมเศร้า และโรควิตกกังวล ซึ่งพบได้ถึงร้อยละ 10 ใน PCOS^{1, 30, 31}

การรักษา

มุ่งเน้นรักษาตามอาการสำคัญของผู้ป่วย โดยทั่วไปจะแบ่งเป็น 2 กรณี การรักษาอาการที่ปรากฏโดยที่ยังไม่ต้องการมีบุตร อีกกรณีคือผู้ป่วยที่ยอยากมีบุตร โดยหลักของการรักษาผู้ป่วย PCOS ที่ยังไม่ต้องการมีบุตร คือ ลดอาการของภาวะ androgen เกิน ป้องกันเยื่อบุโพรงมดลูกหนาตัว ส่งเสริมการปรับเปลี่ยนพฤติกรรมให้มีน้ำหนักอยู่ในเกณฑ์ปกติ ลดปัจจัยเสี่ยงต่อโรคของระบบเมตาบอลิก

การรักษาแบบไม่ใช้ฮอร์โมน

1) การปรับเปลี่ยนพฤติกรรมและการลดน้ำหนัก

การปรับเปลี่ยนพฤติกรรมเป็นการรักษาที่สำคัญและควรทำเป็นอย่างแรก เนื่องการควบคุมให้น้ำหนักอยู่ในเกณฑ์ปกติทำให้ระดับอินซูลินให้เล็ดลดลง ลดภาวะดื้อต่ออินซูลิน และส่งผลลดระดับของ androgen ได้ จึงสามารถลดภาวะขนดก ช่วยปรับรอบประจำเดือน เพิ่ม

โอกาสในการมีบุตร และช่วยลดความเสี่ยงของโรค metabolic syndrome^{32, 33, 34}

มีการศึกษาพบว่าหากลดน้ำหนักได้มากกว่าร้อยละ 5 ภายหลังจากการควบคุมอาหารภายในเวลา 4 สัปดาห์ สามารถลดภาวะขนดกได้ถึงร้อยละ 30 และมีการศึกษาพบว่า การควบคุมอาหารเป็นเวลา 6 เดือนสามารถช่วยลดภาวะขนดกได้^{3, 35}

2) การรักษาเฉพาะที่ (topical treatment)

2.1) Eflornithine hydrochloride cream ช่วยลดการเจริญเติบโตของขน โดยออกฤทธิ์ต้านการทำงานของ เอนไซม์ ornithine decarboxylase ซึ่งช่วยในการเจริญของ hair follicle ผลข้างเคียงที่อาจพบได้คือ อาการแสบคันชั่วคราว³⁶ จากการศึกษาพบว่า eflornithine hydrochloride cream สามารถลดความหนา และความยาวของเส้นขนได้อย่างมีนัยสำคัญ^{32, 37}

2.2) Laser hair removal เป็นการรักษาที่ปลอดภัยและมีประสิทธิภาพดี สามารถช่วยเพิ่มความมั่นใจและคุณภาพชีวิตให้แก่ผู้ป่วยภาวะขนดก³⁸ อย่างไรก็ตาม การศึกษา laser hair removal ในผู้ป่วย PCOS มีค่อนข้างจำกัด มีการศึกษาการใช้ยา metformin ร่วมกับ intense pulsed light ในผู้ป่วย PCOS 52 คน พบว่าสามารถลดปริมาณเส้นขนได้อย่างมีนัยสำคัญ ผลข้างเคียงที่อาจพบได้คือ ปวด บวม แดง และรอยดำหลังการเลเซอร์^{32, 39}

2.3) Minoxidil ช่วยกระตุ้นการเจริญเติบโตของผม ในผู้ป่วยที่มีภาวะผมบาง โดยการขยายตัวของหลอดเลือด กระตุ้นการสร้าง DNA เพิ่มแบ่งตัวของเซลล์⁴⁰ โดย 2% minoxidil ได้รับการอนุมัติโดยองค์การอาหารและยา ประเทศสหรัฐอเมริกา (US FDA) ในการรักษาภาวะผมบางในผู้หญิง มีการศึกษาพบว่า การใช้ 5% minoxidil foam ทาวันละครั้ง มีประสิทธิภาพในการรักษาภาวะผม

บางในผู้หญิงได้เทียบเท่ากับ 2% minoxidil solution ทาเช้า เย็น^{32, 41}

การรักษาด้วยยาเม็ดคุมกำเนิด (combined oral contraceptive pill: cOCPS)

การรักษาด้วยยาเม็ดคุมกำเนิดเป็นการรักษาหลักของ PCOS ในผู้ป่วยที่ไม่ต้องการมีบุตร ซึ่ง cOCPS ออกฤทธิ์ antiandrogen จาก 4 กลไก ดังต่อไปนี้^{32, 42}

- Estrogen เพิ่ม SHBG ส่งผลลดระดับ free testosterone
- Progestin ลดการหลั่ง LH ส่งผลลดการสร้าง androgen จากรังไข่
- Progestin เพิ่มอัตราการทำลาย testosterone และ DHT
- Progestin ออกฤทธิ์ต้าน 5 α -reductase และ androgen receptor

นอกจากนี้ progestin ยังช่วยปรับรอบประจำเดือน และช่วยลดการหนาตัวของเยื่อบุผนังมดลูกได้อีกด้วย โดย cOCPS แต่ละชนิดส่งผลต้าน androgen ได้ต่างกันขึ้นอยู่กับปริมาณและชนิดของ estrogen และ progestin ข้อห้ามใช้ cOCPS ได้แก่ มีประวัติสูบบุหรี่ โรคไมเกรน โรคหลอดเลือดสมอง ความดันโลหิตสูง มีประวัติหรือประวัติครอบครัวเป็นโรคลิ่มเลือดอุดตัน (venous thromboembolus) โรคตับ เบาหวาน เป็นต้น⁴³

1) **Estradiol** ร่วมกับ **progestin** ชนิดอนุพันธ์ของ **19-nortestosterone** เช่น levonorgestrel

มีประสิทธิภาพดีในการรักษาภาวะขนดก⁴⁴ และรักษาสิว⁴⁵ โดยสามารถลดทั้งสิวไม่อักเสบและสิวอักเสบ อย่างไรก็ตามผลการรักษาโรคทางเมตาบอลิก ยังคงไม่มีข้อสรุปเนื่องจาก cOCPS เพิ่มภาวะดื้อต่ออินซูลิน เพิ่ม

ความเสี่ยงในโรคหลอดเลือดและหัวใจ และส่งผลต่อระดับไขมันในเลือดโดยลดระดับ LDL HDL แต่เพิ่มระดับ

triglyceride เพราะฉะนั้นควรหลีกเลี่ยงใน hypertriglyceridemia⁴⁶ ในปัจจุบันจึงแนะนำให้ใช้ Low-dose cOCPS (<50ug EE) เพื่อลดผลข้างเคียงของ cOCPS ดังกล่าว

2) **Estradiol** รวมกับ **antiandrogen progestrin** คือ cyproterone acetate (CPA) และ drospirenone

Estradiol รวมกับ antiandrogen progestrin มีประสิทธิภาพดีในการรักษาภาวะขนดก และรักษาสิว โดย CPA ออกฤทธิ์ต้าน androgen receptor ด้านการทำงาน 5 α -reductase ส่งผลลดระดับของ testosterone จากการยับยั้งการหลั่ง LH จากต่อมใต้สมอง drospirenone ออกฤทธิ์ต้าน androgen ลดการสังเคราะห์สเตียรอยด์ จากรังไข่ ลดการสร้าง androgen จากต่อมหมวกไต ยับยั้ง androgen receptor ในชั้นหนังแท้และ pilosebaceous unit^{47, 48} อย่างไรก็ตามปี 2012 องค์การอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกา ได้ออกมาแจ้งเตือนการใช้ยา drospirenone ว่าอาจเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดลิ่มเลือดอุดตันมากกว่า progestrin ชนิดอื่นๆ^{32, 49}

การรักษาด้วย individual progestin/estrogen⁹

Progestin สามารถออกฤทธิ์ต้าน androgen ดังกล่าวดังกล่าวข้างต้น เพราะฉะนั้นหากผู้ป่วยไม่สามารถทนผลข้างเคียงของ estrogen ได้ สามารถให้รักษาโดยการให้ individual progestin ได้แก่ medroxyprogesterone acetate (MPA) ฉีดเข้ากล้ามเนื้อทุก 3 เดือนซึ่งสามารถลด hirsutism ได้ และยังสามารถให้ progestin ได้ในรูปแบบ CPA ออกฤทธิ์ดังกล่าวดังกล่าวข้างต้นโดยให้ในขนาด 50-100 mg/day เป็นเวลา 10 วัน พบว่าสามารถลดสิวได้ ส่วนการให้ individual estrogen นั้นไม่เป็นที่นิยมเนื่องจากมีผลข้างเคียงค่อนข้างมาก

การรักษาโดย antiandrogen ที่ไม่ใช่ยาเม็ดคุมกำเนิด

1) **Spironolactone** (100-200 mg/day) ออกฤทธิ์ต้าน androgen receptor และด้านการทำงาน 5 α -reductase ผลข้างเคียงที่อาจพบได้คือ ประจำเดือนกะปริดกะปรอย คัดตึงเต้านม ปวดศีรษะ และอาจทำให้ระดับโพแทสเซียมในเลือดสูงจึงจำเป็นต้องตรวจระดับโพแทสเซียมหลังการได้รับยา

2) **Finasteride** (2.5-5 mg/day) ออกฤทธิ์ต้านการทำงาน 5 α -reductase ซึ่งทำหน้าที่เปลี่ยน testosterone เป็น DHT ผลข้างเคียงที่อาจพบได้คือ ลดความต้องการทางเพศ ผิวแห้ง และปวดศีรษะ

3) **Flutamide** (125-250 mg/day) เป็น potent nonsteroidal androgen antagonist ผลข้างเคียงที่อาจพบได้คือ hepatotoxicity

Antiandrogens มีประสิทธิภาพดีในการรักษาภาวะขนดก⁵⁰ และโรคผมร่วง (female pattern hair loss) โดยเฉพาะอย่างยิ่ง spironolactone มีประสิทธิภาพดีในการรักษาขนดกในผู้ป่วย PCOS โดยพบว่าขนาดยา 100 mg และ 200 mg ต่อวัน มีผลในการลดภาวะขนดกได้ไม่แตกต่างกัน^{51, 52} จากการศึกษาพบว่า antiandrogens ตัวเดียว, spironolactone/cOCP, metformin/cOCP หรือ flutamide/metformin มีประสิทธิภาพในการรักษาภาวะขนดกได้ดีกว่า การรักษาด้วย cOCP หรือ metformin ตัวเดียว^{53, 54} antiandrogens ทุกชนิด ส่งผลต่อทารกในครรภ์เพราะฉะนั้นเมื่อใช้ยากลุ่มนี้ต้องคุมกำเนิดอย่างเคร่งครัด³

การรักษาโดย insulin-sensitizing drugs (ISD)

ISD ลดภาวะดื้อต่ออินซูลิน ลดการสร้าง androgen ช่วยลดระดับความดันโลหิต, ระดับน้ำตาล และ low-density lipoprotein (LDL)⁵⁵ ดังนั้นจึงนิยมนำ ISD มาใช้ในการรักษาป้องกันโรคหัวใจและหลอดเลือดในระยะยาวของ PCOS

1) **Metformin** (500-2,000 mg/day) ออกฤทธิ์โดยเพิ่มการนำกลูโคสกลับเข้าเซลล์อวัยวะต่างๆ และลดการดูดซึมกลูโคสในลำไส้ จึงได้ผลดีในการช่วยลดระดับอินซูลินในเลือด ลดระดับ serum testosterone ได้ 20-25% ช่วยลดภาวะขนคุดได้ปานกลาง จึงแนะนำให้ใช้ metformin ในผู้ป่วย PCOS ที่มี impaired glucose tolerance หรือเป็นโรคเบาหวานชนิดไม่พึ่งพาอินซูลิน ที่ปรับเปลี่ยนพฤติกรรมลดน้ำหนักแล้วอาการไม่ดีขึ้น⁵⁶

2) **Thiazolidinediones** (15-45 mg/day) ออกฤทธิ์โดยเพิ่มการนำกลูโคสกลับเข้าเซลล์อวัยวะต่างๆ และลดการสร้างกลูโคสที่ตับ ได้ผลดีทั้งในการลดภาวะดื้อต่ออินซูลินและลดภาวะขนคุด แต่ควรระวังผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้น เช่น hepatotoxicity, myocardial infarction, congestive heart failure เป็นต้น⁵⁷

ตารางที่ 3 แนวทางการรักษาภาวะขนคุดในผู้ป่วย PCOS^{3, 32}

แนะนำการปรับเปลี่ยนพฤติกรรมให้น้ำหนักอยู่ในเกณฑ์ปกติ

การรักษาเฉพาะที่	เลเซอร์กำจัดขน Eflornithine hydrochloride cream	
การรักษาด้วยยารับประทาน	ยาเม็ดคุมกำเนิดชนิด Antiandrogenic progestins Spironolactone Finasteride Flutamide Metformin Thiazolidinediones	แนะนำให้รักษาต่อเนื่องเป็นเวลาอย่างน้อย 6 เดือน - เริ่มต้นที่ 50 mg/day และเพิ่มขนาดตามความเหมาะสม - วัดระดับโพแทสเซียม 1 เดือนหลังจากเริ่มยา และแนะนำให้เลี่ยงอาหารที่มีโพแทสเซียมสูง - วัดระดับความดันโลหิต

ตารางที่ 4 แนวทางการรักษาสิวในผู้ป่วย PCOS^{3, 32}

แนะนำการปรับเปลี่ยนพฤติกรรมให้น้ำหนักอยู่ในเกณฑ์ปกติ

การรักษาเฉพาะที่	ยาทารักษาสิว	- Topical benzyl peroxide - Topical clindamycin - Topical tretinoin
------------------	--------------	---

แนะนำการปรับเปลี่ยนพฤติกรรมให้น้ำหนักอยู่ในเกณฑ์ปกติ

การรักษาด้วยยารับประทาน ยาเม็ดคุมกำเนิดชนิด Low androgenic/ antiandrogenic progestins

Spirolactone

Isotretinoin

Flutamide

Metformin

- แนะนำให้รักษาต่อเนื่องเป็นเวลอย่างน้อย 3 เดือน
- เริ่มต้นที่ 50 mg/day และเพิ่มขนาดตามความเหมาะสม
- วัดระดับโพแทสเซียม 1 เดือนหลังจากเริ่มยา และแนะนำให้เลี่ยงอาหารที่มีโพแทสเซียมสูง
- วัดระดับความดันโลหิต
- อาจเพิ่มการรักษาเป็น oral antibiotic เช่น doxycycline ได้เช่นกัน

แนวทางการรักษาสิวในผู้ป่วย PCOS (ตารางที่ 4)^{3,32}

หากผู้ป่วยมีความรุนแรงของสิวะระดับเล็กน้อย คือ มีหัวสิวไม่อักเสบเป็นส่วนใหญ่ (comedone) หรือมีสิวะอักเสบ (papule และ pustule) ไม่เกิน 10 จุด ให้เริ่มการรักษาด้วยยาทาเฉพาะที่ ได้แก่ benzyl peroxide 2.5%-5%, topical retinoids 0.01-0.1%, clindamycin 1% solution

หากผู้ป่วยมีความรุนแรงสิวะระดับปานกลางถึงรุนแรง คือมีสิวะอักเสบมากกว่า 10 จุด และ/หรือมีสิวะหัวช้าง (nodule และ cyst) ให้ใช้ยาทาเฉพาะที่ดังสิวะระดับเล็กน้อย ร่วมกับยารับประทานคือ ยาเม็ดคุมกำเนิดชนิด low androgenic/ antiandrogenic progestins เช่น ethinyl estradiol 35 µg + cyproterone acetate 2 mg (Diane-35) หรือ ethinyl estradiol 30 µg + drospirenone 3 mg (Yasmin) หรืออาจจะใช้ antiandrogen ที่ไม่ใช่ยาคุมกำเนิดเช่น spironolactone

เริ่มต้นที่ 50 mg/day และเพิ่มขนาดตามความเหมาะสม (100-200 mg/day) นอกจากนี้อาจเพิ่มการรักษาเป็น oral antibiotic เช่น doxycycline หรือ isotretinoin ได้เช่นกัน

โดยสรุป

PCOS เป็นโรคที่พบบ่อยในผู้หญิงวัยเจริญพันธุ์ ปัจจัยในการเกิดคือปัจจัยทางพันธุกรรมร่วมกับปัจจัยทางสิ่งแวดล้อม กลไกการเกิดที่สำคัญคือความผิดปกติของระดับฮอร์โมน androgen สูงร่วมกับระดับอินซูลินสูง เกิดอาการแสดงของภาวะ androgen เกินได้แก่ ขนดก สิว อ้วน อาจพบร่วมกับรอบประจำเดือนผิดปกติ และตรวจพบถุงน้ำหลายใบในรังไข่ ส่งผลกระทบหลายระบบ เช่น ระบบสืบพันธุ์ ระบบหัวใจและหลอดเลือด ระบบเมตาบอลิซึม เป็นต้นดังนั้นแพทย์ควรตระหนักถึง PCOS เมื่อพบผู้ป่วยหญิงวัยเจริญพันธุ์ที่มาด้วยอาการดังกล่าวไว้เสมอ และเนื่องจาก PCOS ส่งผลต่อหลายระบบ แพทย์

ผู้เชี่ยวชาญหลายสาขาวิชาควรร่วมกันดูแลรักษาเพื่อ

ผลประโยชน์สูงสุดของผู้ป่วย

References

- Housman E, Reynolds RV. Polycystic ovary syndrome: a review for dermatologists part I. diagnosis and manifestations. *J Am Acad Dermatol*. 2014; 71: 847e1-10
- Schmidt TH, Shinkai K. Evidence-based approach to cutaneous hyperandrogenism in women. *J Am Acad Dermatol*. 2015; 73: 672-90
- McCartney CR, Marshall JC. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med*. 2016; 375: 54-64
- Waldstreicher J, Santoro NF, Hall JE, Filicori M, Crowley WF Jr. Hyperfunction of the hypothalamic-pituitary axis in women with polycystic ovarian disease: indirect evidence for partial gonadotroph desensitization. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 66:165-72.
- Balen AH. Hypersecretion of luteinizing hormone and the polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 1993;8(suppl 2): 123-8.
- Ehrmann DA. Polycystic Ovary Syndrome. *N Engl J Med*. 2005; 352: 1223-36
- Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Work- shop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2004;81:19-25.
- Chang WY, Knochenhauer ES, Bartolucci AA, Azziz R. Phenotypic spectrum of polycystic ovary syndrome: clinical and biochemical characterization of the three major clinical subgroups. *Fertil Steril* 2005;83:1717-23.
- Wijeyaratne CN, Balen AH, Barth JH, Belchetz PE. Clinical manifestations and insulin resistance (IR) in polycystic ovary syndrome (PCOS) among South Asians and Caucasians: is there a difference? *Clin Endocrinol* 2002;57:343-50.
- Archer JS, Chang RJ. Hirsutism and acne in polycystic ovary syndrome. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology*. 2004; 18: 737-54
- Wijeyaratne CN, Balen AH, Barth JH, Belchetz PE. Clinical manifestations and insulin resistance (IR) in polycystic ovary syndrome (PCOS) among South Asians and Caucasians: is there a difference? *Clin Endocrinol* 2002;57:343-50.
- Deplewski D, Rosenfield RL. Role of hormones in pilosebaceous unit development. *Endocr Rev* 2000;21:363-92.
- Carmina E, Rosato F, Janni A, Rizzo M, Longo RA. Extensive clinical experience: relative prevalence of different androgen excess disorders in 950 women referred because of clinical hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:2-6.
- Conn JJ, Jacobs HS, Conway GS. The prevalence of polycystic ovaries in women with type 2 diabetes mellitus. *Clin Endocrinol* 2000;52:81-6.
- Polson DW, Adams J, Wadsworth J, Franks S. Polycystic ovaries—a common finding in normal women. *Lancet* 1988; 1:870-2.
- Farquhar CM, Birdsall M, Manning P, Mitchell JM, France JT. The prevalence of polycystic ovaries on ultrasound scanning in a population of randomly selected women. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1994;34:67-72.
- Dockerty MB, Jackson RL. The Stein-Leventhal syndrome: analysis of 43 cases with special reference to association with endometrial carcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 1957;73: 161-73
- Giudice LC. Endometrium in PCOS: Implantation and predisposition to endocrine CA. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2006;20:235-44.
- Solomon CG. The epidemiology of polycystic ovary syndrome. Prevalence and associated disease risks. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1999 Jun; 28: 247-63.
- Dunaif A, Segal KR, Futterweit W, Dobrjansky A. Profound peripheral insulin resistance, independent of obesity, in polycystic ovary syndrome. *Diabetes* 1989;38:1165-74.
- Lim SS, Norman RJ, Davies MJ, Moran LJ. The effect of obesity on polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev* 2013;14:95-109.
- Legro RS, Kunesman AR, Dodson WC, Dunaif A. 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.
- Mohiyiddeen L, Watson AJ, Apostolopoulos NV, Berry R, Alexandraki KI, Jude EB. Effects of low-dose metformin and rosiglitazone on biochemical, clinical, metabolic and biophysical outcomes in polycystic ovary syndrome. *J Obstet Gynaecol* 2013;33:165-70.
- Toulis KA, Goulis DG, Mintziori G, Kintiraki E, Eukarpidis E, Mouratoglou SA, et al. Meta-analysis of cardiovascular disease risk markers in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update* 2011;17:741-60.
- de Groot PC, Dekkers OM, Romijn JA, Dieben SW, Helmerhorst FM. PCOS, coronary heart disease, stroke and the influence of obesity: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2011;17:495-500.
- Dunaif A, Graf M, Mandeli J, Laumas V, Dobrjansky A. Characterization of groups of hyperandrogenic women with acanthosis nigricans, impaired glucose tolerance, and/or hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 1987;65:499-507.
- Rudman SM, Philpott MP, Thomas GA, Kealey T. The role of IGF-I in human skin and its appendages: morphogen as well as mitogen? *J Invest Dermatol* 1997; 109: 770-7.
- Nam SY, Lee EJ, Kim KR, Cha BS, Song YD, Lim SK, et al. Effect of obesity on total and free insulin-like growth factor (IGF)-1, and their relationship to IGF-binding protein (BP)-1, IGFBP-2, IGFBP-3, insulin, and growth hormone. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1997; 21: 355-9.
- Cruz PD Jr, Hud JA Jr. Excess insulin binding to insulin-like growth factor receptors: proposed mechanism for acanthosis nigricans. *J Invest Dermatol* 1992;98(6 suppl):825-55.
- Ehrmann DA. Metabolic dysfunction in PCOS: Relationship to obstructive sleep apnea. *Steroids* 2012;77:290-4.)
- Barry JA, Kuczmierczyk AR, Hardiman PJ. Anxiety and depression in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod* 2011;26:2442-51.
- Veltman-Verhulst SM, Boivin J, Eijkemans MJ, Fauser BJ. Emotional distress is a common risk in women with polycystic ovary syndrome: a

- systematic review and meta-analysis of 28 studies. *Hum Reprod Update* 2012;18:638-51.
33. Buzney E, Sheu J, Buzney B, Reynolds RV. Polycystic ovary syndrome: a review for dermatologists part II. treatment. *J Am Acad Dermatol*. 2014; 71: 859.e1-15
 34. Pasquali R, Antenucci D, Casimirri F, Venturoli S, Paradisi R, Fabbri R, et al. Clinical and hormonal characteristics of obese amenorrheic hyperandrogenic women before and after weight loss. *J Clin Endocrinol Metab* 1989;68:173-9.
 35. Moran LJ, Noakes M, Clifton PM, Tomlinson L, Galletly C, Norman RJ. Dietary composition in restoring reproductive and metabolic physiology in overweight women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:812-9.
 36. Tolino A, Gambardella V, Caccavale C, D'Ettore A, Giannotti F, D'Antò V, De Falco CL. Evaluation of ovarian functionality after a dietary treatment in obese women with polycystic ovary syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005;119:87-93.
 37. Wolf JE Jr, Shander D, Huber F, Jackson J, Lin CS, Mathes BM, et al. Randomized, double-blind clinical evaluation of the efficacy and safety of topical eflornithine HCl 13.9% cream in the treatment of women with facial hair. *Int J Dermatol* 2007; 46:94-8.
 38. Hickman JG, Huber F, Palmisano M. Human dermal safety studies with eflornithine HCl 13.9% cream (Vaniqa), a novel treatment for excessive facial hair. *Curr Med Res Opin* 2001; 16:235-44.
 39. Clayton WJ, Lipton M, Elford J, Rustin M, Sherr L. A randomized controlled trial of laser treatment among hirsute women with polycystic ovary syndrome. *Br J Dermatol* 2005; 152:986-92.
 40. Rezvanian H, Adibi N, Siavash M, Kachuei A, Shojaee-Moradie F, Asilian A. Increased insulin sensitivity by metformin enhances intense-pulsed-light-assisted hair removal in patients with polycystic ovary syndrome. *Dermatology* 2009;218:231-6.
 41. Rogers NE, Avram MR. Medical treatments for male and female pattern hair loss. *J Am Acad Dermatol* 2008;59: 547-66.
 42. Blume-Peytavi U, Hillmann K, Dietz E, Canfield D, Garcia Bartels N. A randomized, single-blind trial of 5% minoxidil foam once daily versus 2% minoxidil solution twice daily in the treatment of androgenetic alopecia in women. *J Am Acad Dermatol* 2011;65:1126-34.e2.
 43. Yildiz BO. Oral contraceptives in polycystic ovary syndrome: risk-benefit assessment. *Semin Reprod Med* 2008; 26:111-20.
 44. Grossman Barr N. Managing adverse effects of hormonal contraceptives. *Am Fam Physician* 2010;82:1499-506.
 45. Martin KA, Chang RJ, Ehrmann DA, Ibanez L, Lobo RA, Rosenfield RL, et al. Evaluation and treatment of hirsutism in premenopausal women: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:1105-20.
 46. Arowojolu AO, Gallo MF, Lopez LM, Grimes DA. Combined oral contraceptive pills for treatment of acne. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;(7):CD004425.
 47. Soares GM, Vieira CS, de Paula Martins W, Dos Reis RM, de Sa MF, Ferriani RA. Metabolic and cardiovascular impact of oral contraceptives in polycystic ovary syndrome. *Int J Clin Pract* 2009;63:160-9.
 48. Van der Spuy ZM, le Roux PA. Cyproterone acetate for hirsutism. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(4):CD001125.
 49. Batukan C, Muderris II. Efficacy of a new oral contraceptive containing drospirenone and ethinyl estradiol in the long-term treatment of hirsutism. *Fertil Steril* 2006;85:436-40.
 50. US Food and Drug Administration web site. Updated information about the risk of blood clots in women taking birth control pills containing drospirenone. Available at: <http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm299305.htm>. Accessed February 8, 2014.
 51. 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.
 52. Christy NA, Franks AS, Cross LB. Spironolactone for hirsutism in polycystic ovary syndrome. *Ann Pharmacother* 2005;39:1517-21.
 53. Brown J, Farquhar C, Lee O, Toomath R, Jepson RG. Spironolactone versus placebo or in combination with steroids for hirsutism and/or acne. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(2):CD000194.
 54. Mazza A, Fruci B, Guzzi P, D'Orrico B, Malaguarnera R, Veltri P, et al. In PCOS patients the addition of low-dose spironolactone induces a more marked reduction of clinical and biochemical hyperandrogenism than metformin alone. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2014;24:132-9.
 55. Ganie MA, Khurana ML, Nisar S, Shah PA, Shah ZA, Kulshrestha B, et al. Improved efficacy of low dose spironolactone and metformin combination than either drug alone in the management of women with polycystic ovary syndrome (PCOS): a six month, open label randomized study. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:3599-607.
 56. Katsiki N, Hatzitolios AI. Insulin-sensitizing agents in the treatment of polycystic ovary syndrome: an update. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2010;22:466.
 57. Fux Otta C, Wior M, Iraci GS, Kaplan R, Torres D, Gaido MI, et al. Clinical, metabolic, and endocrine parameters in response to metformin and lifestyle intervention in women with polycystic ovary syndrome: a randomized, double-blind, and placebo control trial. *Gynecol Endocrinol* 2010;26:173-8.
 58. Dunaif A. Drug insight: insulin-sensitizing drugs in the treatment of polycystic ovary syndrome: a reappraisal. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2008;4:272-83.