

แนวทางเวชปฏิบัติของราชวิทยาลัยสูติแพทย์แห่งประเทศไทย

เรื่อง การดูแลรักษากลุ่มอาการที่รังไข่มีถุงน้ำหลายใบ

RTCOG Clinical Practice Guideline

Management of Polycystic Ovary Syndrome



เอกสารหมายเลข **GY 67-034**

จัดทำโดย **คณะกรรมการเวชศาสตร์การเจริญพันธุ์ พ.ศ. 2565-2567**

คณะกรรมการมาตรฐานวิชาชีพ พ.ศ. 2565-2567

วันที่อนุมัติฉบับ **19 กรกฎาคม พ.ศ. 2567**

คำนำ

แนวทางเวชปฏิบัติฉบับนี้จัดทำขึ้นเพื่อใช้เป็นข้อพิจารณา สำหรับแพทย์และผู้รับบริการทางการแพทย์ในการตัดสินใจเลือกวิธีการดูแลรักษาที่เหมาะสมต่อสถานการณ์ การจัดทำแนวทางเวชปฏิบัติฉบับนี้อาศัยหลักฐานทางการแพทย์ที่เชื่อถือได้ในปัจจุบันเป็นส่วนประกอบ แนวทางเวชปฏิบัติไม่ได้มีวัตถุประสงค์เพื่อบังคับให้แพทย์ปฏิบัติหรือยกเลิกการปฏิบัติวิธีการดูแลรักษาผู้รับบริการทางการแพทย์ใดๆ การปฏิบัติในการดูแลรักษาผู้รับบริการทางการแพทย์อาจมีการปรับเปลี่ยนตามบริบท ทรัพยากร ข้อจำกัดของสถานที่ให้บริการ สภาวะของผู้รับบริการทางการแพทย์ รวมทั้งความต้องการของผู้รับบริการทางการแพทย์และผู้เกี่ยวข้องในการดูแลรักษา หรือผู้เกี่ยวข้องกับความเจ็บป่วย ดังนั้นการไม่ปฏิบัติตามแนวทางนี้ไม่ได้ถือเป็นการทำเวชปฏิบัติที่ไม่ถูกต้องแต่อย่างใด แนวทางเวชปฏิบัติฉบับนี้ไม่ได้มีวัตถุประสงค์ในการใช้เป็นหลักฐานในการดำเนินการทางกฎหมาย

ความเป็นมา

กลุ่มอาการที่รังไข่มีถุงน้ำหลายใบหรือ Polycystic ovary syndrome (PCOS) เป็นความผิดปกติของระบบต่อมไร้ท่อที่พบบ่อยที่สุดในสตรีวัยเจริญพันธุ์ โดยความชุกของโรคประมาณพบร้อยละ 5-10 ของสตรี

วัยเจริญพันธุ์⁽¹⁾ ภาวะนี้เป็นกลุ่มอาการที่ประกอบด้วยภาวะที่มีฮอร์โมนแอนโดรเจนสูงร่วมกับภาวะไข่มดกเรื้อรัง ภาวะแอนโดรเจนสูงทำให้เกิดขนดก มีบุตรยาก ผิวหน้ามัน มีสิวมาก บางรายอาจพบมีผมบางจากแอนโดรเจน (androgen-dependent alopecia) และภาวะไข่มดกเรื้อรังจะทำให้ระยะระหว่างรอบระดูห่างมากขึ้น บางรายมีภาวะขาดระดูตามมา ร่วมกับมีการตรวจพบถุงน้ำขนาดเล็กจำนวนมากที่รังไข่ (polycystic ovary) นอกจากนี้ในระยะยาวเพิ่มโอกาสเกิดโรคเบาหวานชนิด 2 โรคหัวใจขาดเลือด ภาวะไขมันเกาะเส้นเลือด เป็นต้น⁽²⁾

พยาธิกำเนิดของกลุ่มอาการที่รังไข่มีถุงน้ำหลายใบ ยังไม่เป็นที่สรุปแน่ชัด บางการศึกษาเชื่อว่าการถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบซับซ้อน (multifactorial etiology) โดยมียีนที่เกี่ยวข้องหลากหลายไม่จำเพาะยีนใดยีนหนึ่ง รวมถึงมีบทบาทของสิ่งแวดล้อมและเชื้อชาติเข้ามาเกี่ยวข้องด้วย บางรายงานพบว่าอุบัติการณ์การเกิดโรคในสตรีที่มีญาติสายตรงเป็นกลุ่มอาการที่รังไข่มีถุงน้ำหลายใบเพิ่มมากขึ้น ซึ่งสนับสนุนปัจจัยทางพันธุกรรมในการเกิดโรค

แนวทางการสืบค้นเพื่อให้ได้การวินิจฉัยโรค

การซักประวัติ

ได้แก่ ประวัติระดูโดยละเอียด ประวัติเกี่ยวกับอาการที่เกิดจากฮอร์โมนเพศชายสูง เช่น สิว ผิวมัน ขนดก (hirsutism) และศีรษะล้าน (alopecia) ประวัติครอบครัว ประวัติทางนรีเวช การใช้ยาหรืออาหารเสริมอื่น ๆ เพื่อเพิ่มกล้ามเนื้อ

การตรวจร่างกาย

- ชั่งน้ำหนัก วัดส่วนสูง วัดรอบเอว อัตราส่วนเอวต่อสะโพก (waist-hip ratio) คำนวณดัชนีมวลกาย (body mass index)
- ตรวจทั่วไปทุกระบบ เพื่อแยกโรคอื่น ๆ ที่อาจคล้ายกลุ่มอาการที่รังไข่มีถุงน้ำหลายใบ เช่น thyroid disease, hyperprolactinemia, Cushing's syndrome เป็นต้น
- ตรวจการกระจายตัวของขน สิว ผิวมัน ศีรษะล้าน ลักษณะบุรุษเพศ เช่น เสียงห้าว clitoromegaly เป็นต้น
- ตรวจหาลักษณะที่บ่งชี้ภาวะดื้อต่ออินซูลิน (insulin resistance) ได้แก่ acanthosis nigricans ซึ่งเป็นลักษณะผิวหนังที่หนาตัวขึ้นคล้ายกำมะหยี่และมีสีดำคล้ำ พบบริเวณหลังคอ ซอกข้อพับหรือตำแหน่งที่ลงน้ำหนัก

เกณฑ์การวินิจฉัย

เนื่องจากยังไม่ทราบสาเหตุที่แน่ชัดของการเกิดโรค ดังนั้นการวินิจฉัยกลุ่มอาการที่รังไข่มีถุงน้ำหลายใบ จึงต้องอาศัยเกณฑ์การวินิจฉัย ซึ่งมี 3 เกณฑ์ ได้แก่ เกณฑ์ของ National Institute of Health (NIH)⁽³⁾ เกณฑ์ของ Rotterdam⁽⁴⁾ และเกณฑ์ของ Androgen Excess Society (AE-S)⁽⁵⁾ อย่างไรก็ตาม เกณฑ์ที่นิยมใช้โดยทั่วไปในปัจจุบันคือ เกณฑ์ของ Rotterdam ซึ่ง International PCOS committee ปี ค.ศ. 2023^(6,7) ได้สนับสนุนให้ใช้เกณฑ์นี้ในการวินิจฉัยโรคเช่นเดียวกัน และให้การทำวินิจฉัยตามลำดับขั้น (algorithm) ดังแสดงในตารางที่ 1⁽⁷⁾ และตารางที่ 2 แสดงเกณฑ์การวินิจฉัย Rotterdam⁽⁴⁾

ตารางที่ 1 ลำดับขั้นการวินิจฉัยกลุ่มอาการที่รังไข่มีถุงน้ำหลายใบ⁽⁷⁾

<p>ขั้นที่ 1: ระบุไม่สม่ำเสมอ ร่วมกับ อาการแสดงทางคลินิกของภาวะฮอร์โมนเพศชายสูง (clinical hyperandrogenism)</p> <p>↓</p> <p>วินิจฉัยกลุ่มอาการที่รังไข่มีถุงน้ำหลายใบ (หลังจากตัดสาเหตุอื่นของภาวะฮอร์โมนเพศชายสูง)</p>
<p>ขั้นที่ 2: ถ้าไม่มีอาการแสดงทางคลินิกของภาวะฮอร์โมนเพศชายสูง แต่มีระดับของฮอร์โมนเพศชายสูง (biochemical hyperandrogenism) ร่วมกับระบุไม่สม่ำเสมอ</p> <p>↓</p> <p>วินิจฉัยกลุ่มอาการที่รังไข่มีถุงน้ำหลายใบ (หลังจากตัดสาเหตุอื่นของภาวะฮอร์โมนเพศชายสูง)</p>
<p>ขั้นที่ 3: ถ้ามีแค่ระบุไม่สม่ำเสมอ หรือ ภาวะฮอร์โมนเพศชายสูงอย่างใดอย่างหนึ่ง</p> <p>3.1 วัยรุ่น (adolescents): ไม่จำเป็นต้องตรวจคลื่นเสียงความถี่สูง แต่มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดกลุ่มอาการที่รังไข่มีถุงน้ำหลายใบ ดังนั้นให้ทำการตรวจประเมินใหม่ในอนาคตหลังจาก menarche 8 ปี</p> <p>3.2 ผู้ใหญ่ (adult): ตรวจคลื่นเสียงความถี่สูง</p> <p>↓</p> <p>วินิจฉัยกลุ่มอาการที่รังไข่มีถุงน้ำหลายใบ ถ้ารังไข่มีลักษณะ (Polycystic Ovarian Morphology, PCOM) (หลังจากตัดสาเหตุอื่นของภาวะฮอร์โมนเพศชายสูง)</p>

ตารางที่ 2 เกณฑ์การวินิจฉัย Rotterdam⁽⁴⁾

การวินิจฉัยกลุ่มอาการที่รังไข่มีถุงน้ำหลายใบ ต้องประกอบด้วย 2 ข้อจาก 3 ข้อ ต่อไปนี้

- 1) รอบระดูผิดปกติ (irregular menstrual cycle)
- 2) ภาวะฮอร์โมนเพศชายสูงแสดงออกทางคลินิกและ/หรือหลักฐานทางห้องปฏิบัติการ
- 3) รังไข่มีถุงน้ำหลายใบ

ก่อนการวินิจฉัยต้องแยกโรคที่มีลักษณะทางคลินิกคล้ายกันออกไป ได้แก่ congenital adrenal hyperplasia, androgen-secreting tumors และ Cushing syndrome

ก. นิยามของรอบระดูไม่สม่ำเสมอ (irregular menstrual cycle) มีรายละเอียดดังต่อไปนี้^(6,7)

1. รอบระดูไม่สม่ำเสมอเป็นเหตุการณ์ปกติ ในช่วงปีแรกของการมีระดู (menarche)
2. ระยะเวลา 1 ถึง < 3 ปี หลังจากมีระดูครั้งแรก ถ้ามีรอบระดู < 21 หรือ > 45 วัน จัดว่ารอบระดูไม่สม่ำเสมอ
3. ระยะเวลาตั้งแต่ 3 ปีขึ้นไปหลังจากมีระดูครั้งแรก ถ้ามีระยะห่างของรอบระดู < 21 หรือ > 35 วัน หรือจำนวนรอบระดู < 8 รอบต่อปี จัดว่ารอบระดูไม่สม่ำเสมอ
4. ระยะเวลาตั้งแต่ 1 ปี หลังจากมีระดูครั้งแรกขึ้นไป ถ้ามีระยะห่างของรอบระดูใด > 90 วัน จัดว่ารอบระดูไม่สม่ำเสมอ
5. ไม่เคยมีระดูเลย จนถึงอายุ 15 ปี (primary amenorrhea) หรือ > 3 ปี หลังจากเริ่มมีพัฒนาการของเต้านม (thelarche)

ข. ภาวะฮอร์โมนเพศชายสูง

ภาวะฮอร์โมนเพศชายสูงเป็นลักษณะสำคัญของกลุ่มอาการที่รังไข่มีถุงน้ำหลายใบ ส่วนใหญ่ในทางเวชปฏิบัติใช้อาการแสดงทางคลินิก (clinical hyperandrogenism) ในการวินิจฉัยก่อน แต่ถ้าหากไม่มีอาการแสดงทางคลินิก จะใช้การตรวจระดับของฮอร์โมนในการวินิจฉัย (biochemical hyperandrogenism) เป็นลำดับถัดไป

ภาวะมีขนดกเพียงอย่างเดียวมักสัมพันธ์กับระดับของฮอร์โมนเพศชาย⁽⁶⁾ ในขณะที่สิวหรือภาวะศีรษะล้านอย่างใดอย่างหนึ่งเพียงอย่างเดียว มีความสัมพันธ์กับระดับของฮอร์โมนเพศชายน้อยกว่า⁽⁷⁾ ภาวะศีรษะล้านแบบชายและภาวะบุรุษภาพในสตรี (masculinization) พบไม่บ่อย เกณฑ์ที่ช่วยในการวินิจฉัยภาวะขนดกคือ เกณฑ์ของ modified Ferriman-Gallwey (mFG) ซึ่งเป็นวิธีการที่เป็นที่ยอมรับ

ทั่วไป⁽⁶⁾ ปัจจุบัน International PCOS network ยังคงให้ใช้เกณฑ์นี้ในการประเมินภาวะขนดก แต่ปรับเกณฑ์ใหม่ใช้ค่า mFG ≥ 4 -6⁽⁷⁾

การประเมินภาวะฮอร์โมนเพศชายโดยการตรวจทางห้องปฏิบัติการ

แนะนำให้ตรวจเมื่อสงสัยภาวะฮอร์โมนเพศชายสูง ในสตรีที่มีภาวะถุงน้ำรังไข่หลายใบ ที่มีอาการทางคลินิกของภาวะฮอร์โมนเพศชายสูงไม่ชัดเจน เช่น มีสิวเพียงอย่างเดียวแต่ไม่มีภาวะขนดก หรือมีศีรษะล้านเพียงเดียวโดยไม่มีอาการอื่น⁽⁸⁾ การตรวจภาวะฮอร์โมนเพศชายแสดงตามตารางที่ 3⁽⁸⁻¹⁰⁾

ตารางที่ 3 การตรวจฮอร์โมนเพศชายด้วยวิธีต่าง ๆ และค่าปกติ⁽⁸⁻¹⁰⁾

การตรวจ	ค่าปกติ	การแปลผล
Total testosterone	20-80 ng/dL	ปกติ
	50-150 ng/dL	สูงผิดปกติเล็กน้อย พบค่าระดับนี้ได้ในผู้ป่วยที่มี PCOS
	> 150 ng/dL	สูงผิดปกติ พบค่าระดับนี้ได้ในผู้ป่วยที่มีเนื้องอกรังไข่หรือเนื้องอกต่อมหมวกไตที่ผลิตฮอร์โมน
Free testosterone	1.2-6.4 pg/mL (4.16-22.2 pmol/L)	ปกติ (ในสตรีอายุ 18-49 ปี)
Calculated bioavailable testosterone	1.12-7.62 ng/dL (38.8-264.21 pmol/L)	ปกติ (ในสตรีอายุ 18-49 ปี)
Free androgen index	7-10	ปกติ

1) Total testosterone

เป็นการวัดฮอร์โมน testosterone หลายชนิดรวมกันได้แก่ free testosterone, albumin-bound testosterone และ SHBG-bound testosterone

Total testosterone เป็นฮอร์โมนเพศชายลำดับแรกที่ต้องตรวจเป็นพื้นฐาน ในกรณีสงสัยภาวะฮอร์โมนเพศชายสูงในผู้ป่วยที่มีกลุ่มอาการที่รังไข่มีถุงน้ำหลายใบ เนื่องจากผลของการตรวจสามารถสะท้อนภาพรวมของภาวะฮอร์โมนเพศชายสูง⁽⁸⁾

การตรวจฮอร์โมน total testosterone ควรตรวจช่วงเช้าและตรวจในระยะ follicular เพื่อให้ได้ค่าที่ถูกต้อง ทั้งนี้เนื่องจากระดับ LH ที่สูงขึ้นในช่วงใกล้ไข่ตก (peri-ovulatory period) สามารถชักนำให้ total testosterone สูงขึ้นได้⁽⁹⁾

การตรวจ testosterone ด้วย liquid chromatography-Mass spectrometer (LC-MS/MS) และ extraction/chromatography immunoassay ให้ความไว ความถูกต้อง และแม่นยำมากกว่าการตรวจด้วยวิธี direct immunoassay⁽⁷⁾ อย่างไรก็ตามเป็นการตรวจที่ซับซ้อน ราคาแพง และมีสถานพยาบาลที่ให้บริการจำกัด⁽⁸⁾

2) Free testosterone

มีความไว (sensitivity) สูงกว่าฮอร์โมนเพศชายชนิดอื่นในการประเมินภาวะฮอร์โมนเพศชายสูงสตรีที่มีภาวะขนดกบางรายอาจมีค่า total testosterone อยู่ในเกณฑ์ปกติ แต่ free testosterone สูงเนื่องจากมีระดับ albumin และ SHBG ต่ำ^(7,9) แต่วิธีการตรวจทางห้องปฏิบัติการแบบ direct immunoassay ซึ่งมักใช้ในการตรวจฮอร์โมนชนิดอื่น ให้ผลการตรวจไม่ถูกต้อง โดยเฉพาะในกรณีที่ระดับฮอร์โมนเพศชายไม่สูงมากหรือสตรีที่มีระดับ SHBG ต่ำ⁽⁸⁾ อย่างไรก็ตาม ค่าปกติของระดับ free testosterone มีความแตกต่างกันมาก เนื่องจากชุดตรวจฮอร์โมน testosterone มีความหลากหลาย

3) Calculated bioavailable testosterone

Bioavailable testosterone คือ ผลรวมของฮอร์โมน testosterone ที่จับกับ albumin และ free testosterone ซึ่งเป็นฮอร์โมน testosterone ที่ออกฤทธิ์ทำงาน⁽¹⁰⁾

4) Free androgen index (FAI)

เป็นอัตราส่วนที่บ่งบอกถึง ระดับ free testosterone ทำโดยการคำนวณโดยใช้สูตร

$$FAI = \frac{\text{testosterone (nmol/L)}}{SHBG \text{ (nmol/L)}} \times 100$$

หมายเหตุ ถ้าสตรีที่มีภาวะรังไข่มีถุงน้ำหลายใบและกำลังรับประทานยาคุมกำเนิด ต้องการตรวจประเมินระดับฮอร์โมนเพศชาย ให้หยุดรับประทานยาคุมกำเนิดเป็นเวลาอย่างน้อย 3 เดือนก่อนตรวจ⁽⁷⁾

ค. ภาพรังไข่ที่มีถุงน้ำหลายใบจากการตรวจคลื่นเสียงความถี่สูง

ลักษณะฟองไข่เรียงตัวกันที่ขอบนอกของรังไข่ มองดูคล้ายสร้อยไข่มุกหรือสร้อยลูกประคำ (string of pearls หรือ necklace-like pattern) เป็นลักษณะเฉพาะของภาพรังไข่ที่มีถุงน้ำหลายใบ อย่างไรก็ตาม International PCOS network ได้แนะนำเกณฑ์การวินิจฉัยภาพรังไข่ที่มีถุงน้ำหลายใบจากการตรวจคลื่น

เสียงความถี่สูง (polycystic ovarian morphology, PCOM) โดยคำนึงถึงจำนวนของฟอลลิเคิล (follicle number per ovary (FNPO) และหรือปริมาตรของรังไข่ที่มีขนาดใหญ่ขึ้น ดังนี้

- 1) คลื่นเสียงความถี่สูงไม่ควรใช้เพื่อวินิจฉัยกลุ่มอาการที่รังไข่มีถุงน้ำหลายใบในวัยรุ่นหรือเด็กที่มีระดูมาน้อยกว่า 8 ปี เนื่องจากมักพบลักษณะ multi-follicular ovaries ได้บ่อยในวัยรุ่นหรือเด็ก
- 2) ควรใช้การตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงทางช่องคลอดในผู้หญิงที่เคยมีเพศสัมพันธ์ และเข้าใจยอมรับการตรวจ เนื่องจากให้ความแม่นยำสูงในการวินิจฉัย PCOM
- 3) การตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงทางช่องคลอดด้วยหัวตรวจด้วยความถี่ 8 MHz จะวินิจฉัย PCOM เมื่อมีรังไข่ข้างใดข้างหนึ่งมี follicle number per ovary (FNPO) (ขนาดเส้นผ่านศูนย์กลาง 2-9 mm.) ≥ 20 ใบ หรือปริมาตรของรังไข่ (ovarian volume) ≥ 10 mL โดยที่ไม่มีถุงน้ำ corpus luteum หรือ dominant follicle ในรังไข่ข้างเดียวกัน⁽⁷⁾
- 4) กรณีที่ทำการตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงทางหน้าท้อง จะวินิจฉัย PCOM เมื่อปริมาตรของรังไข่ (ovarian volume, OV) ≥ 10 mL เนื่องจาก FNPO จะไม่น่าเชื่อถือในการนำมาใช้วินิจฉัย PCOM
- 5) กรณีที่ไม่สามารถตรวจนับ FNPO ได้ครบถ้วนทั้งรังไข่ สามารถใช้ follicle number per cross-section (FNPS) ≥ 10 ใบ วินิจฉัย PCOM ได้⁽⁷⁾ โดยมีการศึกษาแบบทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบพบว่า มีความไวสูงถึงร้อยละ 81 เท่าเดียวกับ FNPO และ OV แต่จะมีความจำเพาะร้อยละ 82.7 ซึ่งต่ำกว่า FNPO⁽¹¹⁾

การวินิจฉัยแยกโรคที่มีลักษณะทางคลินิกคล้ายกัน

ก่อนให้การวินิจฉัยกลุ่มอาการที่รังไข่มีถุงน้ำหลายใบต้องแยกโรคที่มีลักษณะทางคลินิกคล้ายกัน ออก ได้แก่ congenital adrenal hyperplasia, androgen-secreting tumors, thyroid disease และ Cushing's syndrome ซึ่งควรจะส่งตรวจดังต่อไปนี้ ควรจะส่งทุกตัว ยกเว้นมีข้อจำกัดในการส่งตรวจ 17-hydroxyprogesterone (17-OHP) และ Dehydroepiandrosterone sulfate (DHEAS)

- 1) Thyroid stimulating hormone (TSH) เพื่อแยก thyroid disease (ค่าปกติ 0.4-4.0 mU/L)⁽¹²⁾
- 2) Prolactin level เพื่อแยกภาวะ hyperprolactinemia อย่างไรก็ตามในผู้ป่วย PCOS อาจมีระดับ prolactin สูงได้ประมาณ 1 ใน 3 (ค่าปกติ < 25 ng/mL)⁽¹³⁾
- 3) 17-hydroxyprogesterone (17-OHP) เพื่อแยกภาวะ congenital adrenal hyperplasia (ค่าปกติ < 200 ng/dL) ถ้า > 800 ng/dL สามารถให้การวินิจฉัยได้เลย แต่หากอยู่ในช่วง 200-800 ng/dL ให้ส่งตรวจ ACTH stimulation test เพื่อยืนยันการวินิจฉัยต่อไป⁽⁹⁾

- 4) Dehydroepiandrosterone sulfate (DHEAS) เพื่อแยกแยะรังไข่หรือเนื้องอกต่อมหมวกไตที่ผลิตแอนโดรเจน ควรสงสัยเมื่อค่า $\geq 700 \mu\text{g/dL}$ ⁽⁹⁾
- 5) 24-hour urine cortisol หรือ late night salivary cortisol หรือทำ low dose dexamethasone suppression test (ค่าปกติ $< 1.8 \text{ mg/dL}$)⁽⁹⁾ เพื่อแยกภาวะ Cushing's syndrome

หมายเหตุ:

1. Gonadotropin level อาจพบ LH/FSH ratio > 2 อย่างไรก็ตามไม่ใช่แล้วในปัจจุบัน เพราะมีความจำเพาะต่ำ เนื่องจากมากกว่าครึ่งหนึ่งของผู้ป่วยกลุ่มอาการที่รังไข่มีถุงน้ำหลายใบ มี LH/FSH ratio ในระดับปกติ
2. การวินิจฉัยกลุ่มอาการที่รังไข่มีถุงน้ำหลายใบเป็นครั้งแรกในสตรีวัยหมดระดูเป็นไปได้ยาก เนื่องจากก่อนหมดระดู สตรีกลุ่มอาการที่รังไข่มีถุงน้ำหลายใบมักจะมีรอบประจำเดือนที่ทำงานปกติมากขึ้นตามอายุ^(14,15) นอกจากนี้ปริมาณของรังไข่และจำนวนฟองไข่มักจะลดลงตามอายุ⁽¹⁶⁾ ดังนั้นเกณฑ์ PCOM จึงไม่เหมาะสมที่จะนำมาใช้วินิจฉัยสำหรับสตรีวัยหมดระดู นอกจากนี้ระดับฮอร์โมนเพศชายของสตรีกลุ่มอาการที่รังไข่มีถุงน้ำหลายใบ ถึงแม้ว่าจะมีค่าสูงกว่าสตรีที่ไม่มีกลุ่มอาการนี้⁽¹⁷⁾ แต่ระดับฮอร์โมนเพศชายก็มักจะลดลงตามอายุ⁽¹⁷⁻¹⁹⁾ ดังนั้น International PCOS network⁽⁷⁾ ได้เสนอเกณฑ์การวินิจฉัยกลุ่มอาการนี้ในวัยหมดระดู ดังนี้
 - 1) มีความต่อเนื่องของภาวะฮอร์โมนเพศชายสูง และ/หรือ
 - 2) มีการวินิจฉัยโรคนี้มาก่อนตั้งแต่วัยเจริญพันธุ์ (ช่วงอายุ 20-40 ปี)

การดูแลรักษาสตรีกลุ่มอาการที่รังไข่มีถุงน้ำหลายใบ

ปัญหาสุขภาพของสตรีกลุ่มอาการที่รังไข่มีถุงน้ำหลายใบเกิดมาจากพยาธิสรีรวิทยาที่มีภาวะต่ออินซูลินและภาวะอ้วน ทำให้มีความผิดปกติของกระบวนการแปรรูปโมเลกุลของ glucose และกลุ่มอาการเมตาบอลิก ขณะที่ภาวะฮอร์โมนเพศชายสูง ทำให้มีสิวและภาวะขนดกแบบเพศชาย ภาวะไข่ไม่ตกเรื้อรังทำให้ระดูไม่ปกติ เกิดภาวะมีบุตรยาก และเยื่อบุโพรงมดลูกผิดปกติ⁽⁶⁾ ผลทางเมตาบอลิกหรือความอ้วนจะมีผลทำให้เกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด^(20,21) ปัญหาเหล่านี้จะส่งผลเสียด้านสุขภาพทางอารมณ์และจิตใจและมีผลกระทบต่อคุณภาพชีวิต⁽⁶⁾ สูตินรีแพทย์ควรให้การดูแลสตรีที่มีกลุ่มอาการนี้อย่างรอบด้านและต่อเนื่อง ตรวจคัดกรองและติดตามความผิดปกติของ glucose และ lipid metabolism ให้การดูแลภาวะไข่ไม่ตกเรื้อรังอย่างถูกต้องเหมาะสม ประเมินสุขภาพทางอารมณ์และจิตใจ ส่งปรึกษาแพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านอื่นตามปัญหาของผู้ป่วยอย่างเหมาะสม การดูแลสตรีที่มีกลุ่มอาการนี้ มีข้อควรปฏิบัติดังต่อไปนี้

1. วัดความดันโลหิต ชั่งน้ำหนัก วัดส่วนสูง เส้นรอบเอว และประเมินความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด (cardiovascular disease)

- คำนวณค่าดัชนีมวลกาย อาจต้องติดตามเรื่องน้ำหนักและดัชนีมวลกายทุก 6-12 เดือน ควบคุม น้ำหนัก กรณีที่มีน้ำหนักเกิน
- วัดความดันโลหิตปีละครั้งหรือบ่อยกว่า ถ้ามีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด
- ประเมินปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด ได้แก่ อ้วน สูบบุหรี่ ไขมันในเลือดสูง ความดันโลหิตสูง impaired glucose tolerance และขาดการออกกำลังกาย

2. ตรวจคัดกรองโรคเบาหวานและกลุ่มอาการเมตาบอลิก

2.1 การตรวจคัดกรองโรคเบาหวาน

- ประเมิน glycemc status ทุกราย⁽⁷⁾
- ตรวจระดับไขมัน triglyceride และ HDL ในสตรีที่มีภาวะอ้วน
- การประเมิน glycemc status อาจทำได้โดยวิธีใดวิธีหนึ่ง ดังต่อไปนี้
 - 1) ตรวจ 75 g oral glucose tolerance test (OGTT)
 - 2) fasting plasma glucose (FPG)
 - 3) HbA1c
- รายที่มีความเสี่ยงสูงในการเกิดเบาหวาน (ได้แก่ ดัชนีมวลกาย > 25 kg/m² หรือชาวเอเชียมีค่าดัชนีมวลกาย > 23 kg/m² ประวัติ impaired glucose tolerance หรือ impaired fasting glucose หรือ gestational diabetes ประวัติครอบครัวของโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ความดันโลหิตสูง หรือเชื้อชาติที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดโรคเบาหวาน) แนะนำให้ประเมินด้วยการตรวจ 75 g OGTT⁽⁷⁾ การแปลผล 75 g OGTT แสดงในตารางที่ 4

ตารางที่ 4 การแปลผลการตรวจคัดกรองโรคเบาหวานด้วยวิธีตรวจ 75 g OGTT

การวินิจฉัย	ระดับ
Impaired fasting plasma glucose	Fasting plasma glucose 100-125 mg/dL
Impaired glucose tolerance	<ul style="list-style-type: none"> • 2 hour plasma glucose 140-199 mg/dL หรือ • HbA1C 5.7-6.4%
Diabetes	<ul style="list-style-type: none"> • HbA1C \geq 6.5% หรือ • Fasting plasma glucose \geq 126 mg/dL หรือ • 2 hour plasma glucose \geq 200 mg/dL หรือ

-
- Random plasma glucose หรือ ≥ 200 mg/dL และมี
อาการของโรคเบาหวาน
-

ดัดแปลงจาก American Diabetes Association. Classification and diagnosis of diabetes. Diabetes Care 2015;38(suppl):S9–S10.⁽²²⁾

หมายเหตุ: กรณีที่ไม่มีภาวะน้ำตาลในเลือดสูงอย่างชัดเจน ควรยืนยันการวินิจฉัยด้วยการตรวจซ้ำโดยอาจตรวจด้วยการทดสอบเดิมหรือการทดสอบใหม่ได้

การศึกษาแบบทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบพบว่า สตรีที่มีกลุ่มอาการนี้มีความชุกของ impaired glucose tolerance (IGT) และโรคเบาหวานเป็น 3.26 เท่า (ช่วงความเชื่อมั่นร้อยละ 95: 2.17-4.90) และ 2.87 เท่า (ช่วงความเชื่อมั่นร้อยละ 95: 1.44-5.72) ตามลำดับเมื่อเทียบกับสตรีกลุ่มควบคุม เชื่อชาติเอเชียมีความชุกของ IGT มากกว่าเชื้อชาติอื่นประมาณ 5 เท่าเมื่อเทียบกับสตรีกลุ่มควบคุม ส่วนความชุกของโรคเบาหวานพบในสตรีเอเชียเป็น 4 เท่าเมื่อเทียบกับสตรีกลุ่มควบคุม⁽²³⁾

ในประเทศไทยสตรีกลุ่มอาการนี้พบมีความชุกของโรคเบาหวาน และ IGT ที่ใช้เกณฑ์ของ American Diabetes Association ตามการศึกษาของโรงพยาบาลรามธิบดีและโรงพยาบาลศิริราช ประมาณร้อยละ 5.6-10 และ 13.6-21.2 ตามลำดับ และพบความชุกของ impaired fasting glucose (IFG) ร้อยละ 3.2-5.3^(24, 25)

กรณีที่ตรวจไม่พบโรคเบาหวานในการตรวจครั้งแรก ควรตรวจซ้ำทุก 1-3 ปี ขึ้นกับการมีปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดเบาหวานตามคำแนะนำของ International PCOS network⁽⁷⁾

2.2 การวินิจฉัยกลุ่มอาการเมตาบอลิก (Metabolic syndrome)

กลุ่มอาการเมตาบอลิกประกอบด้วยความผิดปกติรวมของ glucose และ lipid metabolism ภาวะอ้วน ความดันโลหิตสูง ปัจจุบันนิยมใช้เกณฑ์การวินิจฉัยของ the National Cholesterol Education Program (NCEP)⁽²⁶⁾ ที่ปรับเปลี่ยนให้สอดคล้องกับประชากรทุกเชื้อชาติ ดังตารางที่ 5 การศึกษาแบบทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบพบว่า ความชุกของกลุ่มอาการเมตาบอลิกในสตรีกลุ่มอาการนี้เป็น 2.88 เท่า (ช่วงความเชื่อมั่นร้อยละ 95: 2.40-3.45) ของกลุ่มควบคุม⁽²⁰⁾ ความชุกของกลุ่มเมตาบอลิกในสตรีไทยที่มีกลุ่มอาการนี้พบร้อยละ 21-35⁽²⁷⁻²⁹⁾ และกลุ่มอาการเมตาบอลิกพบบ่อยกว่าในสตรีที่อ้วนเมื่อเทียบกับสตรีที่น้ำหนักปกติ^(27,30)

ตารางที่ 5 การวินิจฉัยกลุ่มอาการเมตาบอลิก

การวินิจฉัยกลุ่มอาการเมตาบอลิก ต้องประกอบด้วย 3 ข้อจาก 5 ข้อ ต่อไปนี้

- 1) เส้นรอบเอว (waist circumference) ≥ 88 cm หรือ ≥ 35 inch
- 2) ระดับ TG ในกระแสเลือด ≥ 150 mg/dL (1.7 mmol/L) หรือกำลังได้ยาลด TG
- 3) ระดับ HDL ในกระแสเลือด ≤ 50 mg/dL (1.3 mmol/L) หรือกำลังได้ยารักษาภาวะ HDL-C ต่ำ
- 4) ความดันโลหิตสูงโดยที่ความดัน systolic ≥ 130 mmHg หรือ ความดัน diastolic ≥ 85 mmHg หรือกำลังได้ยาลดความดันโลหิต
- 5) ระดับน้ำตาล FG ≥ 100 mmHg หรือกำลังได้ยาลดระดับน้ำตาล

ดัดแปลงจกตารางเกณฑ์การวินิจฉัย NCEP⁽²⁶⁾

3. ตรวจคัดกรองหาโรคเบาหวานและติดตามภาวะแทรกซ้อนขณะตั้งครรภ์

เมื่อสตรีกลุ่มอาการที่รังไข่มีถุงน้ำหลายใบตั้งครรภ์ จะมีความเสี่ยงที่จะเป็นโรคเบาหวาน โรคความดันโลหิตสูงระหว่างตั้งครรภ์ การศึกษาแบบทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบพบความชุกของโรคเบาหวาน ความดันโลหิตสูงระหว่างตั้งครรภ์และครรภ์เป็นพิษเพิ่มขึ้น 2.78 เท่า (ช่วงความเชื่อมั่นร้อยละ 95: 2.27-3.40), 2.46 เท่า (ช่วงความเชื่อมั่นร้อยละ 95: 1.95-3.09) และ 2.79 เท่า (ช่วงความเชื่อมั่นร้อยละ 95: 2.29-3.38) ตามลำดับ เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม⁽³¹⁾ ในประเทศไทยสตรีกลุ่มอาการนี้มีความชุกโรคเบาหวานระหว่างตั้งครรภ์เป็น 2.8 เท่า (ช่วงความเชื่อมั่นร้อยละ 95: 1.1-6.9)⁽²⁷⁾ ด้วยเหตุนี้ International PCOS network เสนอตรวจหาโรคเบาหวานด้วย OGTT ในสตรีกลุ่มอาการที่รังไข่มีถุงน้ำหลายใบทุกคน ตั้งแต่วางแผนเตรียมตัวก่อนมีบุตรหรือเมื่อมารักษาภาวะมีบุตรยาก อย่างไรก็ตามถ้าไม่ได้ทำการตรวจ OGTT ตั้งแต่ก่อนมีบุตร แนะนำให้ตรวจด้วย OGTT เมื่อตั้งครรภ์ที่อายุครรภ์ < 20 สัปดาห์ และสตรีกลุ่มอาการที่รังไข่มีถุงน้ำหลายใบทุกรายควรได้รับการตรวจ OGTT เมื่ออายุครรภ์ระหว่าง 24-28 สัปดาห์⁽⁷⁾ นอกจากนี้สูตินรีแพทย์ควรเฝ้าระวังโรคความดันโลหิตสูงระหว่างตั้งครรภ์ ซึ่งพบมีความเสี่ยงเป็น 4 เท่าของสตรีตั้งครรภ์ทั่วไป⁽³²⁾ โดยเฉพาะสตรีกลุ่มอาการที่รังไข่มีถุงน้ำหลายใบที่เป็นโรคเบาหวานระหว่างตั้งครรภ์เป็นปัจจัยเสี่ยงของการเกิดครรภ์เป็นพิษ⁽³³⁾

4. การเฝ้าระวังความผิดปกติของเยื่อบุโพรงมดลูก

สตรีกลุ่มอาการที่รังไข่มีถุงน้ำหลายใบจะมีความเสี่ยงในการเกิดมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูกประมาณ 2-6 เท่าของสตรีที่ไม่มีกลุ่มอาการนี้ อย่างไรก็ตามความเสี่ยงโดยรวมในการเกิดมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูกยังอยู่ใน

ระดับต่ำ⁽⁷⁾ การมีภาวะไข่ไม่ตกเรื้อรังและเป็นซ้ำเป็นเวลา 2-3 ปี หรือมีภาวะอ้วนมาก (morbid obesity) เป็นปัจจัยที่เพิ่มโอกาสการเป็นมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูก⁽³⁴⁾ โดยพบว่าสตรีวัยเจริญพันธุ์ที่มีภาวะไข่ไม่ตกไข่เรื้อรังและเป็นซ้ำ เกิดเป็นมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูก ภาวะก่อนเป็นมะเร็ง หรือเยื่อบุโพรงมดลูกหนาเกินร่วมกับมีเซลล์ผิดปกติ (atypia) รวมกันได้ถึงร้อยละ 14⁽³⁵⁾ การตรวจประเมินเยื่อบุโพรงมดลูกด้วยคลื่นเสียงความถี่สูงและ/หรือ endometrial biopsy ควรทำเมื่อ⁽⁶⁾

- Persistent thickened endometrium
- Prolonged amenorrhea
- เลือดออกผิดปกติทางช่องคลอด
- น้ำหนักเกิน

อย่างไรก็ตามไม่แนะนำให้ตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงเป็นกิจวัตรเพื่อประเมินความหนาของเยื่อบุโพรงมดลูกในสตรีกลุ่มอาการที่รังไข่มีถุงน้ำหลายใบ⁽⁷⁾

5. การคัดกรองปัญหาการนอน

Obstructive sleep apnea (OSA) พบได้บ่อยในสตรีกลุ่มอาการที่รังไข่มีถุงน้ำหลายใบ การศึกษาแบบทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบพบความชุกของ OSA ในสตรีกลุ่มอาการที่รังไข่มีถุงน้ำหลายใบสูงเป็น 9.74 เท่า (ช่วงความเชื่อมั่นร้อยละ 95: 2.76-34.41) ของกลุ่มควบคุม⁽³⁶⁾ และความอ้วนเป็นปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญ⁽³⁷⁾ OSA มีผลต่อสุขภาพหลายด้าน ทั้งปัญหาเรื่องการหยุดหายใจขณะหลับและหลับกลางวันมากกว่ากลุ่มควบคุม⁽³⁸⁾ สตรีกลุ่มอาการนี้ที่มี OSA จะมีภาวะดื้อต่ออินซูลิน และมีความผิดปกติของ glucose มากกว่าสตรีที่ไม่มี OSA⁽³⁹⁾ International PCOS network แนะนำว่า ควรคิดถึง OSA ในสตรีกลุ่มอาการนี้ที่มีอาการที่เกี่ยวข้อง เช่น นอนกรน ไม่สดชื่นจากการนอน ง่วงนอนในเวลากลางวัน มีอาการอ่อนเพลียและอารมณ์เสื่อง่าย และควรส่งต่อเพื่อให้ได้การวินิจฉัยที่ถูกต้อง อาจทำการคัดกรอง OSA ด้วยแบบสอบถามง่าย ๆ เช่น Berlin tool OSA ซึ่งถ้าผลผิดปกติ แนะนำให้พบแพทย์ผู้เกี่ยวข้องเพื่อให้การดูแลรักษาต่อไป เช่น จิตแพทย์ อายุรแพทย์โรคทางเดินหายใจ หรือโสต ศอ นาสิกแพทย์⁽⁷⁾

6. การประเมินคุณภาพชีวิต ภาวะซึมเศร้าและอาการวิตกกังวล

กลุ่มอาการที่รังไข่มีถุงน้ำหลายใบ อาจมีผลกระทบต่อคุณภาพชีวิต พบความชุกของอาการวิตกกังวลและอาการซึมเศร้าระดับปานกลางถึงรุนแรงเพิ่มสูงขึ้น⁽⁷⁾ ควรทำการคัดกรองอาการวิตกกังวลและอาการซึมเศร้าในวัยรุ่นและสตรีกลุ่มอาการที่รังไข่มีถุงน้ำหลายใบทุกราย ถ้าผลการคัดกรองสงสัยว่าจะมีอาการผิดปกติดังกล่าว ควรส่งปรึกษาจิตแพทย์หรือนักจิตวิทยาต่อไป⁽⁷⁾

แบบสอบถามคุณภาพชีวิตที่เฉพาะกับกลุ่มอาการที่รังไข่มีถุงน้ำหลายใบ^(40,41) มีประโยชน์ในการประเมินผลกระทบต่อคุณภาพชีวิตและใช้ในการประเมินการรักษาได้ดีกว่าแบบสอบถามคุณภาพชีวิตทั่วไป เช่น 36-Item Short Form Health Survey (SF36) หรือ World Health Organization Quality of Life (WHO QoL) เนื่องจากมีการประเมินเกี่ยวกับขนตามร่างกาย น้ำหนัก ภาวะมีบุตรยาก ความผิดปกติของระดูและการมีสิ่ว⁽⁷⁾ (ภาคผนวกที่ 3)

7. การจัดการวิถีชีวิต (Lifestyle management)

สตรีกลุ่มอาการที่รังไข่มีถุงน้ำหลายใบพบมีภาวะน้ำหนักเกินหรืออ้วนมากกว่าสตรีปกติ กลุ่มอาการที่รังไข่มีถุงน้ำหลายใบและภาวะน้ำหนักเกินจะมีผลเสียต่อการเจริญพันธุ์ เมตาบอลิกและสุขภาพจิต ภาวะดื้อต่ออินซูลินพบได้ร้อยละ 75 ในสตรีกลุ่มอาการที่รังไข่มีถุงน้ำหลายใบที่ผอมและพบได้ถึงร้อยละ 95 ในสตรีกลุ่มอาการที่มีดัชนีมวลกายมากกว่า 25 kg/m^2 ⁽⁴²⁾ และภาวะดื้อต่ออินซูลินจะแย่ลงถ้าน้ำหนักตัวเพิ่มมากขึ้น⁽⁴³⁾ การปรับเปลี่ยนวิถีชีวิตที่ทำให้น้ำหนักตัวลดลงได้อย่างน้อยร้อยละ 5 จะส่งผลดีต่อเมตาบอลิก การเจริญพันธุ์และสุขภาพจิต^(44,45)

7.1 การปรับเปลี่ยนวิถีชีวิต (Lifestyle intervention)

ควรแนะนำการปรับเปลี่ยนวิถีชีวิตให้สตรีกลุ่มอาการที่รังไข่มีถุงน้ำหลายใบทุกราย ไม่ว่าจะเป็นการออกกำลังกาย การควบคุมอาหาร การปรับเปลี่ยนพฤติกรรม อย่างใดอย่างหนึ่งหรือมากกว่าหนึ่งอย่างเพื่อให้มีสุขภาพที่ดีขึ้น ช่วยควบคุมภาวะอ้วนและลดระดับไขมันในหลอดเลือด สตรีกลุ่มอาการที่รังไข่มีถุงน้ำหลายใบที่ไม่มีภาวะอ้วนก็ควรได้รับคำแนะนำเช่นเดียวกันเพื่อให้มีสุขภาพที่ดีและป้องกันไม่ให้น้ำหนักเพิ่มขึ้น⁽⁷⁾

ภายหลังการประเมินความผิดปกติต่าง ๆ ดังได้กล่าวแล้ว ต้องให้การดูแลสตรีกลุ่มอาการนี้ที่มีภาวะอ้วนซึ่งพบได้ร้อยละ 50^(29,46) การลดน้ำหนักจะลดภาวะดื้อต่ออินซูลินได้ การทำงานของระบบสืบพันธุ์และความผิดปกติของ metabolism ดีขึ้น^(44,47)

7.2 การวางกลยุทธ์ด้านพฤติกรรม (Behavioral strategies)

การปรับเปลี่ยนวิถีชีวิตควรทำร่วมกับการวางกลยุทธ์ด้านพฤติกรรม ได้แก่ กำหนดเป้าหมาย (goal setting) ติดตามการรักษาด้วยตนเอง (self-monitoring) แก้ปัญหา (problem solving) ควรตั้งเป้าหมายแบบ SMART (Specific จำเพาะ, Measurable วัดได้, Achievable สามารถทำได้สำเร็จ, Realistic ทำได้จริง และ Timely ทันเวลา)⁽⁷⁾

7.3 การควบคุมอาหาร

การควบคุมอาหารที่ใช้สูตรต่าง ๆ มีผลต่อน้ำหนัก ระดับฮอร์โมนต่าง ๆ และลดภาวะดื้อต่ออินซูลิน สูตรเหล่านี้ ได้แก่ อาหาร Mediterranean อาหาร ketogenic อาหาร diet approaches to stop hypertension (DASH) อาหาร low glycemic index (GI) และอาหาร pulse-based สูตรต่าง ๆ เหล่านี้ให้ผลดีใกล้เคียงกัน⁽⁴⁸⁾ อย่างไรก็ตามการควบคุมอาหารเป็นเรื่องยากเพราะสตรีกลุ่มอาการนี้มีความบกพร่องทางพฤติกรรม ความผิดปกติเรื่องการกินและมีภาวะซึมเศร้า ประมาณครั้งหนึ่งของสตรีเหล่านี้ขอยุติการปรับเปลี่ยนระหว่างรักษา การดำเนินการให้ได้ตามจุดมุ่งหมาย ต้องอาศัยปัจจัยหลายอย่างและเกี่ยวข้องกับบุคลากรหลายสาขา นโยบายต้องชัดเจน การปรับเปลี่ยนสูตรอาหารต่าง ๆ ที่สตรีเหล่านี้พึงพอใจสลับกัน ร่วมกับการออกกำลังกายอย่างสม่ำเสมอจะทำให้การรักษามีความต่อเนื่องนานขึ้น⁽⁷⁾

7.4 การออกกำลังกาย⁽⁷⁾

การออกกำลังกายไม่ว่าแบบใดมีผลดีต่อร่างกายทั้งสิ้น นอกจากนี้ควรลดการใช้ชีวิตแบบ sedentary life ได้แก่ การนั่งเฉย ๆ การดูทีวี เป็นต้น การป้องกันการเพิ่มขึ้นของน้ำหนักตัวสำหรับผู้ใหญ่ ช่วงอายุ 18-64 ปี คือ ควรออกกำลังกายระดับปานกลาง (moderate intensity) อย่างน้อย 150-300 นาทีต่อสัปดาห์หรือระดับรุนแรง (vigorous intensity) อย่างน้อย 75-150 นาทีต่อสัปดาห์ อาจจะมีผลเหมือนกันโดยให้มีสัดส่วนที่ใกล้เคียงกัน ร่วมกับการออกกำลังกายที่เพิ่มความแข็งแรงต่อกล้ามเนื้อเป็นเวลา 2 วัน (ไม่ติดต่อกัน) ต่อสัปดาห์

การออกกำลังกายเพื่อช่วยลดน้ำหนักหรือป้องกันการกลับคืนน้ำหนัก ควรออกกำลังกายระดับปานกลางอย่างน้อย 250 นาทีต่อสัปดาห์ หรือระดับรุนแรง 150 นาทีต่อสัปดาห์ อาจจะมีผลเหมือนกันโดยให้มีสัดส่วนที่ใกล้เคียงกัน ร่วมกับการออกกำลังกายที่เพิ่มความแข็งแรงต่อกล้ามเนื้อ 2 วัน (ไม่ติดต่อกัน) ต่อสัปดาห์

สตรีวัยรุ่นควรออกกำลังกายระดับปานกลางถึงระดับรุนแรงอย่างน้อย 60 นาทีร่วมกับออกกำลังกายที่เพิ่มความแข็งแรงของกล้ามเนื้อและกระดูกอย่างน้อย 3 ครั้งต่อสัปดาห์

7.5 การใช้ยาลดน้ำหนัก (anti-obesity medication)

ยาลดน้ำหนักที่สามารถใช้ได้ ในสตรีกลุ่มอาการที่รังไข่มีถุงน้ำหลายใบร่วมกับการควบคุมอาหารและออกกำลังกาย ได้แก่ ยากลุ่ม glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists และยา orlistat⁽⁷⁾ ยา กลุ่ม GLP-1 receptor ได้แก่ liraglutide และ semaglutide ออกฤทธิ์กระตุ้นเส้นประสาท Pro-opiomelanocortin/ cocaine- and amphetamine-regulated transcript (POMC/CART) ทำให้ลดความหิว

รู้สึกอิ่ม ลด gastric emptying เพิ่มการหลั่งอินซูลินและกดการหลั่ง glucagon ในขณะที่น้ำตาลในหลอดเลือดสูงขึ้น^(49,50)

หลังจากที่สตรีกลุ่มอาการที่รังไข่มีถุงน้ำหลายใบและมีภาวะอ้วนได้ทำการปรับเปลี่ยนวิถีชีวิตแล้ว ไม่ประสบความสำเร็จ คือ น้ำหนักลดลงน้อยกว่าร้อยละ 5 ของน้ำหนักตัวเริ่มต้น ในเวลา 6 เดือน จะเริ่มใช้ยาลดน้ำหนักได้ ตามข้อบ่งชี้ดังนี้

1. สตรีที่มีดัชนีมวลกาย $\geq 30 \text{ kg/m}^2$

2. สตรีที่มีดัชนีมวลกาย $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ ร่วมกับปัจจัยอื่นอย่างน้อยหนึ่งอย่าง ได้แก่ ความดันโลหิตสูง โรคเบาหวานชนิดที่ 2 โรคของหลอดเลือดและหัวใจ OSA หรือภาวะไขมันในหลอดเลือดสูง^(51,52)

การศึกษาแบบสุ่มโดยมีกลุ่มควบคุมในสตรีกลุ่มอาการที่รังไข่มีถุงน้ำหลายใบและภาวะอ้วน พบว่า liraglutide ขนาด 3 mg/d เป็นเวลา 32 สัปดาห์ ช่วยลดน้ำหนัก ลดภาวะฮอร์โมนเพศชายสูงและทำให้ตัวชี้วัดด้านเมตาบอลิซึม เช่น ระดับ glucose และ triglyceride ดีขึ้น เมื่อเทียบกับยาหลอก⁽⁵³⁾ อย่างไรก็ตามการปรับยาควรปรับขึ้นทีละน้อย เนื่องจากยาอาจทำให้เกิดอาการข้างเคียง เช่น คลื่นไส้ อาเจียน⁽⁷⁾

Orlistat ออกฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ gastric lipase ทำให้ triglyceride ไม่ถูกย่อยเป็นโมเลกุลที่เล็กลง ไม่เกิดการดูดซึมเข้าสู่ร่างกาย แต่จะถูกขับออกทางอุจจาระ ดังนั้นยาจะออกฤทธิ์ได้ก็ต่อเมื่อมีอาหารที่มีไขมัน Orlistat มีผลดีต่อรอบเอว ดัชนีมวลกาย ระดับไขมัน แต่ไม่มีผลดีต่อเมตาบอลิกหรือภาวะฮอร์โมนเพศชายสูง⁽⁷⁾ ผลข้างเคียงของการใช้ยา คือ ทำให้อุจจาระบ่อยครั้งขึ้น

8. การดูแลสตรีกลุ่มอาการที่รังไข่มีถุงน้ำหลายใบด้วยการใช้ยา

8.1 การป้องกันเยื่อบุโพรงมดลูกหนาและมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูก

8.1.1 การใช้ยาฮอร์โมนรวมที่ประกอบด้วยเอสโตรเจนและโปรเจสโตเจน ในรูปแบบต่าง ๆ ได้แก่ ยาเม็ดคุมกำเนิดชนิดฮอร์โมนรวม เป็นทางเลือกอันดับแรกในสตรีกลุ่มอาการที่รังไข่มีถุงน้ำหลายใบ นอกจากจะทำให้มีระดูปกติแล้ว ยังช่วยลดคะแนน FG และทำให้สิวดีขึ้นในสตรีกลุ่มอาการนี้ที่อ้วน อาจเป็นเพราะยาเม็ดคุมกำเนิดช่วยลดระดับฮอร์โมนเพศชาย⁽⁵⁴⁾ เอสโตรเจนในยาเม็ดคุมกำเนิดชนิดฮอร์โมนรวมควรมีความเข้มข้นระดับต่ำประมาณ 20-30 mcg สำหรับยาเม็ดคุมกำเนิดที่ประกอบด้วย ethinyl estradiol 35 mcg และ cyproterone acetate อาจจัดเป็นทางเลือกลำดับรองของยาเม็ดคุมกำเนิดชนิดฮอร์โมนรวม ทั้งนี้เนื่องจากระดับเอสโตรเจนที่สูงกว่าชนิดอื่น จะเพิ่มความเสี่ยงต่อโรค venous thromboembolism เพิ่มขึ้น ยาเม็ดคุมกำเนิดที่ประกอบด้วยเอสโตรเจนชนิด estradiol valerate หรือ estetrol อาจจะลดความเสี่ยงต่อโรค venous thromboembolism

8.1.2 ฮอริโมนโปรเจสโตรเจนเพียงชนิดเดียว (progestins only) เป็นยาที่ใช้ได้ในการชักนำให้มีระดู รูปแบบการให้ฮอริโมนโปรเจสโตรเจน มี 2 วิธี

1) Intermittent หรือ cyclic progestin โดยทั่วไปให้ยานาน 10-14 วัน ภายหลังจากหยุดยาเยื่อบุโพรงมดลูกจะลอกหลุดออกมาเป็นเลือดระดู ถึงแม้จะมีการใช้ยาเหล่านี้อย่างกว้างขวาง แต่การศึกษาเพื่อชักนำให้มีระดูในสตรีกลุ่มอาการนี้ไม่มากนัก⁽⁵⁵⁾ ชนิดของ progestins ที่นำมาใช้ได้แก่ medroxyprogesterone acetate (MPA) ขนาด 5-10 mg/d, norethisterone ขนาด 5 mg/d หรือ micronized progestin ขนาด 200 mg/d เป็นเวลา 10-12 วัน MPA ขนาด 10 mg/d เป็นเวลา 10 วัน นอกจากทำให้มีระดูปกติแล้ว ยังสามารถกวดการหลัง gonadotropin และลดฮอริโมนเพศชายได้^(56,57)

2) Prolonged หรือ long-acting progestogens ได้แก่ ห่วง levonorgestrel intrauterine system (LNG-IUS) ยาฝังคุมกำเนิด (Jadelle, Implanon) หรือ ยานัดคุมกำเนิด (depot medroxyprogesterone acetate, DMPA)⁽⁵⁸⁾ อย่างไรก็ตาม การให้ progestogens ในรูปแบบนี้ไม่เป็นที่นิยมเนื่องจากเกิดเลือดออกกระปริดกระปรอยทางช่องคลอดได้บ่อย

8.2 การชักนำให้ไข่ตก

8.2.1 การชักนำให้ไข่ตกโดยการให้ยา

สำหรับการดูแลภาวะมีบุตรยากขั้นต้น สตรีที่แพทย์ทั่วไปสามารถให้ยา clomiphene citrate (CC) และยา letrozole กระตุ้นให้ไข่ตกได้ โดยให้ CC 50-150 mg/d นาน 5 วัน รับประทาน วันที่ 2-6 หรือ 3-7 ของรอบระดู ส่วน letrozole 2.5-7.5 mg/d รับประทานเหมือน CC⁽⁵⁹⁾ การใช้ letrozole มีอัตราการตกไข่ การตั้งครรภ์และทารกเกิดมีชีพสูงกว่าการใช้ CC⁽⁵⁹⁾

ในทางปฏิบัติสามารถใช้ metformin ร่วมกับ CC ได้และทำให้เพิ่มอัตราการตกไข่และการตั้งครรภ์⁽⁵⁹⁾ metformin ช่วยลดดัชนีมวลกาย ระดับฮอริโมนอินซูลินและระดับกลูโคส^(54,60) นอกจากนี้เพื่อกระตุ้นรังไข่แล้ว metformin ยังถูกนำมาใช้ในสตรีที่ตั้งครรภ์โดย metformin อาจจะช่วยลดอุบัติการณ์การคลอดก่อนกำหนดและควบคุมไม่ให้น้ำหนักตัวเพิ่มมากกว่าปกติ⁽⁷⁾

8.2.2 การผ่าตัด

เป็น second-line therapy สำหรับสตรีกลุ่มอาการที่รังไข่มีถุงน้ำหลายใบที่มีภาวะไข่ไม่ตกและมีบุตรยาก ซึ่งมีภาวะดื้อต่อ CC โดยที่ไม่พบสาเหตุของภาวะมีบุตรยากอื่น⁽⁷⁾

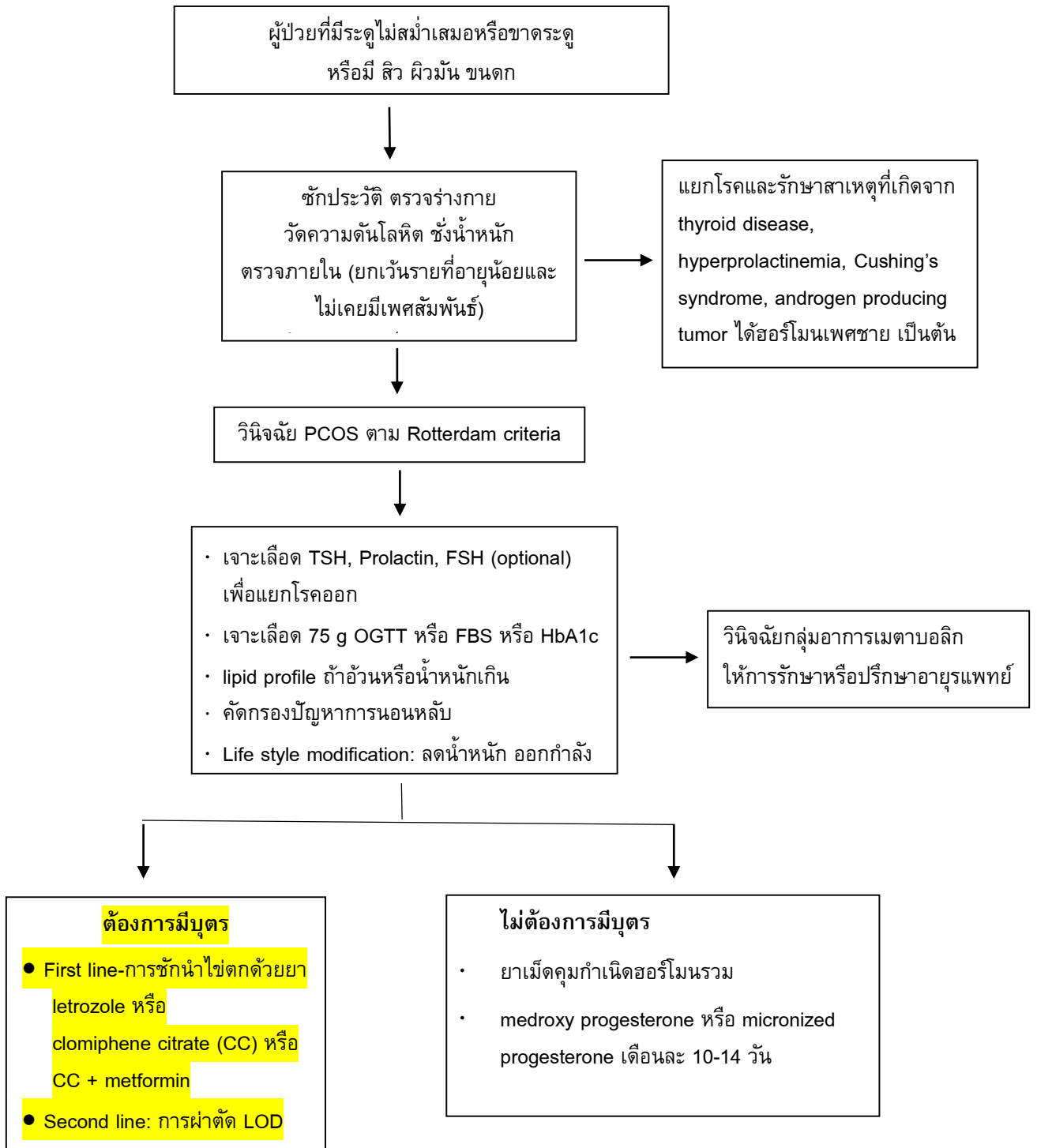
การรักษาโดยการผ่าตัดในอดีต กระทำโดยการตัดบางส่วนของรังไข่ออกโดยการผ่าตัดเปิดหน้าท้อง (wedge resection via laparotomy) อย่างไรก็ตาม การผ่าตัดในปัจจุบันมีแนวโน้มที่จะกระทำผ่าตัดที่มีความ

รูก้าน้อย โดยการผ่าตัดผ่านกล้องด้วยวิธี laparoscopic ovarian drilling (LOD) หรือเรียกชื่อว่า laparoscopic ovarian diathermy หรือ laparoscopic ovarian surgery (LOS)⁽⁷⁾

อย่างไรก็ตามปัจจุบันการรักษาโดยการผ่าตัดกระทำน้อยลงมาก เนื่องจากปัจจัยหลายประการ เช่น ไม่มีความแตกต่างระหว่างการผ่าตัด LOD กับการชักนำให้ไข่ตกโดยการให้ยา CC⁽⁷⁾ ค่าใช้จ่ายที่สูงของการผ่าตัด การเกิดพังผืดในช่องท้องหลังการผ่าตัด ตลอดจนความเสี่ยงต่างๆ ที่อาจเกิดจากการผ่าตัด เป็นต้น

สรุป

กลุ่มอาการที่รังไข่มีถุงน้ำหลายใบหรือ polycystic ovary syndrome เป็นความผิดปกติของระบบต่อมไร้ท่อที่พบบ่อยที่สุดในสตรีวัยเจริญพันธุ์ การวินิจฉัยภาวะนี้อาศัยเครื่องมืออื่นนอกเหนือจากการตรวจร่างกาย ได้แก่ การตรวจคลื่นเสียงความถี่สูง การตรวจฮอร์โมนเพศชาย เป็นต้น ซึ่งเครื่องมือเหล่านี้อาจมีการเปลี่ยนแปลงตามการพัฒนาของเทคโนโลยี ทำให้เกณฑ์การวินิจฉัยจำเป็นต้องปรับเปลี่ยนตาม กลุ่มอาการที่รังไข่มีถุงน้ำหลายใบจะส่งผลกระทบต่อระบบต่าง ๆ ภายในร่างกายหากไม่ได้รับการดูแลรักษา เช่น โรคหลอดเลือดและหัวใจ เยื่อบุโพรงมดลูกหนาและการเกิดมะเร็งโพรงมดลูก เป็นต้น ดังนั้นการวินิจฉัยสตรีที่มีกลุ่มอาการนี้ได้อย่างถูกต้อง รวดเร็วและติดตามการรักษาอย่างต่อเนื่องจึงมีความจำเป็น



แผนภูมิที่ 1 การวินิจฉัยและดูแลรักษาสตรีที่มีกลุ่มอาการที่รังไข่มีถุงน้ำหลายใบ

ภาคผนวกที่ 1

การคำนวณ **calculated free testosterone**

- การคำนวณ **calculated free testosterone** โดยสูตรของ Vermuelen equation⁽⁶¹⁾ คือ

$$\text{Free testosterone (mol/L)} = [-b + \sqrt{b^2 + 4a \cdot T}] / 2a$$

$$\text{โดยที่ } a = k_{at} + k_t + (k_{at} \times k_t) \times (\text{SHBG} + \text{Albumin} - T)$$

$$b = 1 + k_t \times \text{SHBG} + k_{at} \times \text{Albumin} - (k_{at} + k_t) \times T$$

$$k_{at} = 3.6 \times 10^4 \text{ L/mol}; k_t = 10 \times 10^8 \text{ L/mol}$$

T = testosterone หน่วย nmol/L; SHBG – หน่วย nmol/L; Albumin – หน่วย mg/dL

- การเปลี่ยนหน่วยของ **free testosterone** จาก mol/L เป็น nmol/L ทำโดยคูณค่า **free testosterone** ด้วย $2.88 \times 10^{-13} \times 1.6 \times 0.003448$

ค่าปกติของ **free testosterone** ดังตารางข้างล่าง อย่างไรก็ตามค่าระดับของ **free testosterone** ที่จัดว่าสูงผิดปกติ มีความแตกต่างกันในแต่ละสถาบัน ทั้งนี้เนื่องจากชุดตรวจฮอร์โมน **testosterone** มีหลากหลายชนิด การแปลงจากหน่วย **testosterone** คือ 1 nmol/L = 28.85 ng/dL และ 1 pmol/L = 0.2885 pg/mL

ตารางที่ 6 ระดับของ Free Testosterone (ng/dL) แบ่งตามอายุและเพศ

Age	Adult male	Adult female
20 – < 25	5.25-20.7	0.06-1.08
25 – < 30	5.05-19.8	0.06-1.06
30 – < 35	4.85-19.0	0.06-1.03
35 – < 40	4.65-18.1	0.06-1.00
40 – < 45	4.46-17.1	0.06-0.98
45 – < 50	4.26-16.4	0.06-0.95

ภาคผนวกที่ 2

การคำนวณ **calculated bioavailable testosterone**

- การคำนวณ **calculated free testosterone** โดยสูตรของ Vermuelen equation⁽⁶¹⁾ คือ

$$\text{Bioavailable testosterone (nmol/L)} = \text{free testosterone in nmol/L} \times (1+c)$$

$$\text{ค่า } c = 3.6 \times 10^4 \times \text{albumin in g/L} / 69000$$

โดยที่ albumin เท่ากับ 43 g/L (4.3 g/dL), c value เท่ากับ 22.43

ค่าปกติของ Calculated bioavailable testosterone

- ในสตรีอายุ 20-50 ปี รับประทานฮอร์โมนเอสโตรเจน เท่ากับ 0.8 – 4.0 ng/dL

และถ้าไม่รับประทานเอสโตรเจน เท่ากับ 0.8 – 10.0 ng/dL

ภาคผนวกที่ 3

แบบสอบถาม Polycystic ovary syndrome questionnaire (PCOSQ) ซึ่งเป็นแบบสอบถามเฉพาะ
กลุ่มอาการที่รังไข่มีถุงน้ำหลายใบ^(40,41)

Polycystic Ovary Syndrome Questionnaire
Self-administered

To what extent have you felt that growth of visible hair on your chin has been a problem for you during the last two weeks:

	A Severe Problem	A Major Problem	A Moderate Problem	Some Problem	A Little Problem	Hardly any Problem	No Problem
1. Growth of visible hair on chin?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

During the past two weeks, how much of the time have you felt:

	All of the Time	Most of the Time	A Good Bit of the Time	Some of the Time	A Little of the Time	Hardly any of the Time	None of the Time
2. Depressed as a result of having PCOS?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Concerned about being overweight?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Easily tired?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Concerned with infertility problems?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Moody as a result of having PCOS	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

In relation to you last menstruation, how much were the following issues a problem for you:

	A Severe Problem	A Major Problem	A Moderate Problem	Some Problem	A Little Problem	Hardly any Problem	No Problem
7. Headaches?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Irregular menstrual periods?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

To what extent has growth of visible hair on your upper lip been a problem for you during the last two weeks:

	A Severe Problem	A Major Problem	A Moderate Problem	Some Problem	A Little Problem	Hardly any Problem	No Problem
9. Growth of visible hair on upper lip?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

During the past two weeks, how much of the time have you:

	All of the Time	Most of the Time	A Good Bit of the Time	Some of the Time	A Little of the Time	Hardly any of the Time	None of the Time
10. Had trouble dealing with your weight?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. Had low self-esteem as a result of having your PCOS?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. Felt frustration in trying to lose weight?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13. Felt afraid of not being able to have children?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14. Felt frightened of getting cancer?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Polycystic Ovary Syndrome Questionnaire
Self-administered

Over the **last two weeks**, to what extent the following issues have been a problem for you:

	A Severe Problem	A Major Problem	A Moderate Problem	Some Problem	A Little Problem	Hardly any Problem	No Problem
15. Growth of visible hair on your face?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16. Embarrassment about excessive body hair?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

During the **past two weeks** how much of the time have you been:

	All of the Time	Most of the Time	A Good Bit of the Time	Some of the Time	A Little of the Time	Hardly any of the Time	None of the Time
17. Worried about having PCOS?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
18. Self-conscious as a result of having PCOS?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

In relation to your **last menstruation**, how much the following issues were a problem for you:

	A Severe Problem	A Major Problem	A Moderate Problem	Some Problem	A Little Problem	Hardly any Problem	No Problem
19. Abdominal Bloating?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
20. Late menstrual period?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
21. Menstrual cramps?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Polycystic Ovary Syndrome Questionnaire
Self-administered

How much of the time during the **last two weeks** did you:

	All of the Time	Most of the Time	A Good Bit of the Time	Some of the Time	A Little of the Time	Hardly any of the Time	None of the Time
22. Feel like you are not sexy because of being overweight?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
23. Feel a lack of control over the situation with PCOS?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
24. Have difficulties staying at your ideal weight?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
25. Feel sad because of infertility problems?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

To what extent has growth of visible body hair been a problem for you during the **last two weeks**:

	A Severe Problem	A Major Problem	A Moderate Problem	Some Problem	A Little Problem	Hardly any Problem	No Problem
26. Growth of visible body hair?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Thank you for completing this questionnaire.

เอกสารอ้างอิง

1. Bozdag G, Mumusoglu S, Zengin D, Karabulut E, Yildiz BO. The prevalence and phenotypic features of polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod* 2016;31:2841-55.
2. Lizneva D, Suturina L, Walker W, Brakta S, Gavrilova-Jordan L, Azziz R. Criteria, prevalence, and phenotypes of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2016;106:6-15.
3. Zawadski JK, Dunaif A. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: towards a rational approach. In: Dunaif A, Givens JR, Haseltine F, editors. *Polycystic ovary syndrome*. Boston: Blackwell Scientific; 1992. p. 377-84.
4. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod* 2004;19:41-7.
5. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, et al. Positions statement: criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an Androgen Excess Society guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:4237-45.
6. Teede HJ, Misso ML, Costello MF, Dokras A, Laven J, Moran L, et al. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2018;110:364-79.
7. Teede HJ, Tay CT, Laven J, Dokras A, Moran LJ, Piltonen TT, 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.
8. Chronic anovulation and the polycystic ovary syndrome. In: Taylor HS, Pal L, Seri E, editors. *Speroff's clinical gynecologic endocrinology and infertility* 9th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2019. p. 442-65.
9. Taylor HS, Pal L, Seli E. *Speroff's clinical gynecology endocrinology and infertility*. 9th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2020.
10. Braunstein GD, Reitz RE, Buch A, Schnell D, Caulfield MP. Testosterone reference ranges in normally cycling healthy premenopausal women. *J Sex Med* 2011;8:2924-34.
11. Pea J, Bryan J, Wan C, Oldfield AL, Ganga K, Carter FE, et al. Ultrasonographic criteria in the diagnosis of polycystic ovary syndrome: a systematic review and diagnostic meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2024;30:109-30.

12. The American Thyroid Association . Thyroid function tests 2023 [Available from: <https://www.thyroid.org/thyroid-function-tests/>] (Accessed on June 24th,2024)
13. Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR, Kleinberg DL, Montori VM, Schlechte JA, et al. Endocrine Society. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:273-88.
14. Brown ZA, Louwers YV, Fong SL, Valkenburg O, Birnie E, de Jong FH, et al. The phenotype of polycystic ovary syndrome ameliorates with aging. *Fertil Steril* 2011;96:1259-65.
15. Elting MW, Korsen TJ, Rekers-Mombarg LT, Schoemaker J. Women with polycystic ovary syndrome gain regular menstrual cycles when ageing. *Hum Reprod* 2000;15:24-8.
16. Alsamarai S, Adams JM, Murphy MK, Post MD, Hayden DL, Hall JE, et al. Criteria for polycystic ovarian morphology in polycystic ovary syndrome as a function of age. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:4961-70.
17. Pinola P, Piltonen TT, Puurunen J, Vanky E, Sundström-Poromaa I, Stener-Victorin E, et al. Androgen profile through life in women with polycystic ovary syndrome: A Nordic Multicenter Collaboration Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:3400-7.
18. Carmina E, Campagna AM, Lobo RA. A 20-year follow-up of young women with polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol* 2012;119:263-9.
19. Liang SJ, Hsu CS, Tzeng CR, Chen CH, Hsu MI. Clinical and biochemical presentation of polycystic ovary syndrome in women between the ages of 20 and 40. *Hum Reprod* 2011;26:3443-9.
20. Sangaraju SL, Yopez D, Grandes XA, Talanki Manjunatha R, Habib S. Cardio-Metabolic Disease and Polycystic Ovarian Syndrome (PCOS): A Narrative Review. *Cureus* 2022;14:e25076.
21. Osibogun O, Ogunmoroti O, Michos ED. Polycystic ovary syndrome and cardiometabolic risk: Opportunities for cardiovascular disease prevention. *Trends Cardiovasc Med* 2020;30:399-404.
22. American Diabetes Association. (2) Classification and diagnosis of diabetes. *Diabetes Care* 2015;38 Suppl:S8-S16.
23. Kakoly NS, Khomami MB, Joham AE, Cooray SD, Misso ML, Norman RJ, et al. Ethnicity, obesity and the prevalence of impaired glucose tolerance and type 2 diabetes in PCOS: a systematic review and meta-regression. *Hum Reprod Update* 2018;24:455-67.
24. Weerakiet S, Tingthanatikul Y, Boonnag P, Wansumrith S, Rattanasiri S, Leelaphiwat S. Can adiponectin predict abnormal glucose tolerance in Thai women with polycystic ovary syndrome? *J Obstet Gynaecol Res* 2008;34:55-61.

25. Wongwananuruk T, Rattanachaiyanont M, Indhavivadhana S, Leerasiri P, Techatraisak K, Tanmahasamut P, et al. Prevalence and clinical predictors of insulin resistance in reproductive-aged Thai women with polycystic ovary syndrome. *Int J Endocrinol* 2012;2012:529184.
26. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005;112:2735-52.
27. Weerakiet S, Bunnag P, Phakdeekitcharoen B, Wansumrith S, Chanprasertyothin S, Jultanas R, et al. Prevalence of the metabolic syndrome in Asian women with polycystic ovary syndrome: using the International Diabetes Federation criteria. *Gynecol Endocrinol* 2007;23:153-60.
28. Pantasri T, Vutyavanich T, Sreshthaputra O, Srisupundit K, Piromlertamorn W. Metabolic syndrome and insulin resistance in Thai women with polycystic ovary syndrome. *J Med Assoc Thai* 2010;93:406-12.
29. Indhavivadhana S, Wongwananuruk T, Rattanachaiyanont M, Techatraisak K, Leerasiri P, Tanmahasamut P, et al. Prevalence of metabolic syndrome in reproductive-aged polycystic ovary syndrome Thai women. *J Med Assoc Thai* 2010;93:653-60.
30. Li R, Zhang Q, Yang D, Li S, Lu S, Wu X, et al. Prevalence of polycystic ovary syndrome in women in China: a large community-based study. *Hum Reprod* 2013;28:2562-9.
31. Yu HF, Chen HS, Rao DP, Gong J. Association between polycystic ovary syndrome and the risk of pregnancy complications: A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:e4863.
32. Palomba S, de Wilde MA, Falbo A, Koster MP, La Sala GB, Fauser BC. Pregnancy complications in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update* 2015;21:575-92.
33. Li X, Liu X, Zuo Y, Gao J, Liu Y, Zheng W. The risk factors of gestational diabetes mellitus in patients with polycystic ovary syndrome: What should we care. *Medicine (Baltimore)* 2021;100:e26521.
34. Sweet MG, Schmidt-Dalton TA, Weiss PM, Madsen KP. Evaluation and management of abnormal uterine bleeding in premenopausal women. *Am Fam Physician* 2012;85:35-43.
35. Ash SJ, Farrell SA, Flowerdew G. Endometrial biopsy in DUB. *J Reprod Med* 1996;41:892-6.
36. Helvacı N, Karabulut E, Demir AU, Yildiz BO. Polycystic ovary syndrome and the risk of obstructive sleep apnea: a meta-analysis and review of the literature. *Endocr Connect* 2017;6:437-45.

37. Kumarendran B, Sumilo D, O'Reilly MW, Toulis KA, Gokhale KM, Wijeyaratne CN, et al. Increased risk of obstructive sleep apnoea in women with polycystic ovary syndrome: a population-based cohort study. *Eur J Endocrinol* 2019;180:265-72.
38. Vgontzas AN, Legro RS, Bixler EO, Grayev A, Kales A, Chrousos GP. Polycystic ovary syndrome is associated with obstructive sleep apnea and daytime sleepiness: role of insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:517-20.
39. Sam S, Tasali E. Role of obstructive sleep apnea in metabolic risk in PCOS. *Curr Opin Endocr Metab Res* 2021;17:46-51.
40. Jones GL, Benes K, Clark TL, Denham R, Holder MG, Haynes TJ, et al. The Polycystic Ovary Syndrome Health-Related Quality of Life Questionnaire (PCOSQ): a validation. *Hum Reprod* 2004;19:371-7.
41. Cronin L, Guyatt G, Griffith L, Wong E, Azziz R, Futterweit W, et al. Development of a health-related quality-of-life questionnaire (PCOSQ) for women with polycystic ovary syndrome (PCOS). *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:1976-87.
42. Stepto NK, Cassar S, Joham AE, Hutchison SK, Harrison CL, Goldstein RF, et al. Women with polycystic ovary syndrome have intrinsic insulin resistance on euglycaemic-hyperinsulaemic clamp. *Hum Reprod* 2013;28:777-84.
43. Acién P, Quereda F, Matallín P, Villarroja E, López-Fernández JA, Acién M, et al. Insulin, androgens, and obesity in women with and without polycystic ovary syndrome: a heterogeneous group of disorders. *Fertil Steril* 1999;72:32-40.
44. Clark AM, Thornley B, Tomlinson L, Galletley C, Norman RJ. Weight loss in obese infertile women results in improvement in reproductive outcome for all forms of fertility treatment. *Hum Reprod* 1998;13:1502-5.
45. Huber-Buchholz MM, Carey DG, Norman RJ. Restoration of reproductive potential by lifestyle modification in obese polycystic ovary syndrome: role of insulin sensitivity and luteinizing hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:1470-4.
46. Vilmann LS, Thisted E, Baker JL, Holm JC. Development of obesity and polycystic ovary syndrome in adolescents. *Horm Res Paediatr* 2012;78:269-78.
47. Ujvari D, Hulchiy M, Calaby A, Nybacka Å, Byström B, Hirschberg AL. Lifestyle intervention up-regulates gene and protein levels of molecules involved in insulin signaling in the endometrium of overweight/obese women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2014;29:1526-35.

48. Che X, Chen Z, Liu M, Mo Z. Dietary interventions: A promising treatment for polycystic ovary syndrome. *Ann Nutr Metab* 2021;77:313-23.
49. Drucker DJ. Mechanisms of action and therapeutic application of glucagon-like peptide-1. *Cell Metab* 2018;27:740-56.
50. Geloneze B, de Lima-Júnior JC, Velloso LA. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1RAs) in the brain-adipocyte axis. *Drugs* 2017;77:493-503.
51. Saxenda 6 mg/mL solution for injection in pre-filled pen prescribing information. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/saxenda-epar-product-information_en.pdf. (Accessed on June 24th, 2024)
52. Saxenda (Liraglutide 3.0 mg) prescribing information. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/206321Orig1s000lbl.pdf. (Accessed on June 24th, 2024)
53. Elkind-Hirsch KE, Chappell N, Shaler D, Stoment J, Bellanger D. Liraglutide 3 mg on weight, body composition, and hormonal and metabolic parameters in women with obesity and polycystic ovary syndrome: a randomized placebo-controlled-phase 3 study. *Fertil Steril* 2022;118:371-81.
54. Fraison E, Kostova E, Moran LJ, Bilal S, Ee CC, Venetis C, et al. Metformin versus the combined oral contraceptive pill for hirsutism, acne, and menstrual pattern in polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2020;8:Cd005552.
55. Hickey M, Higham JM, Fraser I. Progestogens with or without oestrogen for irregular uterine bleeding associated with anovulation. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;2012:Cd001895.
56. Bagis T, Gokcel A, Zeyneloglu HB, Tarim E, Kilicdag EB, Haydardedeoglu B. The effects of short-term medroxyprogesterone acetate and micronized progesterone on glucose metabolism and lipid profiles in patients with polycystic ovary syndrome: a prospective randomized study. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:4536-40.
57. Legro RS. Evaluation and treatment of polycystic ovary syndrome. In: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, Boyce A, Chrousos G, Corpas E, et al., editors. *Endotext*. South Dartmouth (MA): MDTText.com, Inc.; 2000-. PMID: 25905160.
58. Jewson M, Purohit P, Lumsden MA. Progesterone and abnormal uterine bleeding/menstrual disorders. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2020;69:62-73.

59. Costello M, Garad R, Hart R, Homer H, Johnson L, Jordan C, et al. A review of first line infertility treatments and supporting evidence in women with polycystic ovary syndrome. *Med Sci (Basel)* 2019;7.
60. Teede H, Tassone EC, Piltonen T, Malhotra J, Mol BW, Peña A, et al. Effect of the combined oral contraceptive pill and/or metformin in the management of polycystic ovary syndrome: A systematic review with meta-analyses. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2019;91:479-89.
61. Vermeulen A, Verdonck L, Kaufman JM. A critical evaluation of simple methods for the estimation of free testosterone in serum. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:3666-72.