

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT
METFORMINUL - INSULINOSENSIBILIZANT ÎN TRATAMENTUL
PACIENTELOR STERILE CU SINDROMUL OVARELOR MICROPOLICHISTICE

CUPRINS

I.	Date generale de anatomie și fiziologie ale aparatului genital	pag. 1-7
II.	Sterilitatea de cuplu: etiologie, diagnostic	pag 8- 16
III.	Definirea și patogenia sindromului ovarelor micropolichistice	pag 17-29
IV.	Hiperinsulinismul /Rezistența crescută la insulină: etiologie, patogenie, consecințe clinice	pag 30- 48
V.	Insulinosensibilizante	pag 49-52
VI.	Principiile stimulării ovariene	pag 53-62
VII.	Studiu clinic: fenotipul pacientelor cu sindromul ovarelor micropolichistice	pag 63-80
VIII.	Studiu clinic: metformin adjuvant în tratamentele de stimulare ovariană cu clomifen	pag 81-92
IX.	Studiu clinic: asocierea metforminului la tratamentele de stimulare ovariană cu gonadotropine	pag 93-128
X.	Studiu clinic : utilitatea metforminului în tratamentele de asistență a reproducerii	pag 129-180
XI.	Concluzii generale	pag 181-184
XII.	Bibliografie	pag 185-211

Cuvinte cheie: sindrom de ovar micropolichistic, metformin, insulinorezistență

Fenotipul pacientelor cu SOPC

Material și metodă

Studiul prezent a fost unul retrospectiv observațional. Lotul urmărit a cuprins 108 paciente ce s-au adresat centrului nostru de asistență a reproducerii pentru probleme de sterilitate la care s-a identificat cel puțin unul din criteriile de definire fenotipică pentru SOPC. La acestea s-a adăugat un lot martor, aflat în atenția centrului nostru pentru FIV de altă cauză decât ovariană.

Criteriile de includere au fost cele propuse de Congresul de la Rotterdam

Toate pacientele au fost evaluate clinic, hormonal, metabolic și ecografic. Un grup mai restrâns de paciente a acceptat să fie evaluat și din perspectiva riscului metabolic – HDL colesterol, trigliceride, tensiune arterială.

Suplimentar a fost urmărit, răspunsul ovarian în funcție de tipul de stimulare – stimulare cu clomifen (rata ovulației, rata de cicluri fără răspuns, dozele de clomifen) – stimulare cu gonadotropine (rata ovulației, rata ciclurilor fără răspuns, rata ciclurilor anulate din cauza unei recrutări prea energice, frecvența sindromului de hiperstimulare ovariană) – stimulare cu gonadotropine în cadrul FIV – număr de foliculi selectați, număr cazuri de hiperstimulare.

Rezultate

Ponderele diferitelor fenotipuri de SOPC a fost reprezentată astfel: TC + HA + PCO – 25 paciente; HA + PCO - 18 paciente; TC + PCO – 22 paciente; HA + TC- 9 paciente. Suplimentar am reținut un număr de paciente cu morfologie ovariană similară PCO dar fără alte elemente patologice (14 paciente), precum și un lot martor de 20 de paciente.

Indicele de masă corporeală a fost sensibil mai mic în grupul martor, respectiv în cel caracterizat doar de morfologia ovariană tip PCO în comparație cu oricare din cele trei forme de SOPC evaluate.

Scorul Ferryman-Gallwey a fost, după cum era de așteptat, mult mai crescut în subgrupele SOPC cu hiperandrogenemie. În schimb subgrupa TC + PCO a avut un scor apropiat lotului martor. Deasemenea s-a putut constata faptul că hiperandrogenemia nu s-a suprapus perfect cu hirsutismul.

Numărul de foliculi ovarieni a fost evident crescut în toate formele de SOPC. Trebuie de asemenea remarcat existența unui număr vizibil mai mare la pacientele care au asociat hiperandrogenemie.

Indicele HOMA a fost cel mai crescut în grupul TC + HA + PCO (forma completă). O creștere minoră s-a putut sesiza și în grupul TC+PCO (fără suport statistic), în timp ce grupul PCO și cel martor au prezentat valori similare.

Nivelul de testosteron liber a fost mai crescut în toate formele de SOPC, dar cu o pondere mai diminuată (în zona superioară a fiziologicului) pentru pacientele SOPC TC+ PCO.

Modificările în raportul LH/FSH au fost consistente în toate grupele SOPC. Spre deosebire de parametrii precedenți nu au existat diferențe notabile între aceste grupe.

Bilanțul metabolic a oferit următoarele rezultate: Ponderele pacientelor cu circumferință abdominală crescută a fost relativ mică în toate grupele fenotipice descrise. Chiar dacă subtipurile ce includ HA și PCO au părut mai expuse la acest risc, numărul mic de cazuri nu a oferit condiții pentru rezultate cu suport statistic.

Un subiect important în acest studiu l-a reprezentat reacția ovarului la diferite tipuri de stimulare.

Rata ovulației după stimulare cu clomifen a fost acceptabilă în cele două grupe SOPC cu TC, cu un plus vizibil, dar lipsit de putere statistică pentru forma mai ușoară. În egală măsură, dozele necesare de clomifen au părut a fi ceva mai consistente la pacientele cu formă completă. Totuși, prin analiza obezității diferențele au devenit neglijabile.

Stimularea cu gonadotropine a relevat o tendință spre recrutare mai accentuată în forma completă - nr foliculi ovarieni 4,8 vs 2,5; cicluri anulate 15,8% vs 6,2% respectiv o rată de hiperstimulare ovariană 13,2% vs 3,9%. În schimb rata ovulației respectiv a ciclurilor fără răspuns a fost similară în cele două grupe.

Un segment aparte al acestui studiu l-a constituit răspunsul ovarului acestor paciente la stimularea cu gonadotropine din cadrul fertilizării in vitro.

Primul element observat a fost lipsa unor diferențe foarte mari între cele trei fenotipuri clasice de SOPC, în toate cazurile cifrele obținute fiind mult peste cele raportate la pacientele martor. Al doilea element remarcat a fost răspunsul energetic nu doar al pacientelor TC + PCO (22,5), considerate ca formă ușoară dar și al cu morfologie PCO (20,2) (fără alte acuze).

Metformin – adjuvant în stimularea ovariană cu clomifen la pacientele cu SOPC

Material și metodă

Lotul existent cuprinde paciente cu SOPC formă anovulatorie care s-au adresat serviciului nostru (Clinica ginecologie I) pentru probleme de sterilitate în intervalul octombrie 2003 – octombrie 2007.

Protocolul studiului

S-au delimitat 4 grupe: Grupa A: insulinorezistente + tratament cu metformin, Grupa B: insulinorezistente – fără tratament cu metformin, Grupa C: insulinosensibile + tratament cu metformin, Grupa D: insulinosensibile – fără tratament cu metformin. Toate pacientele, indiferent de grupă au fost stimulate cu Clomifen timp de 5

zile (zilele 3-7). Doza de pornire a fost 1tb / zi și a fost crescută ori de câte ori s-a constatat absența ovulației în ciclul precedent, până la o doză maximă de 3 tb / zi. Răspunsul ovarului a fost monitorizat ecografic. Ovulația a fost declanșată prin administrarea de Pregnyl 5000UI în următoarele situații: un singur folicul ovarian matur peste 18 mm, doi foliculi maturi peste 16-17mm sau trei foliculi maturi peste 15mm. Au fost anulate ciclurile în care au rezultat mai mult de 4 foliculi peste 15 mm. Ciclurile în care în ziua 14-a nu a existat nici un folicul peste 10 mm au fost considerate anovulatorii.

Parametri principali urmăruți au fost: prezența ovulației, numărul de foliculi ovarieni > 13mm. Parametrii secundari au fost: dozele de clomifen necesare, rata de cicluri anulate, numărul cazurilor de hiperstimulare, rata efectelor secundare.

Rezultate

Au fost incluse în studiu un număr de 51 de paciente și au fost monitorizate 194 de cicluri. Pacientele au fost distribuite în patru grupe: Insulinorezistente cu administrare de metformin: 13 paciente (48 de cicluri); insulinorezistente fără metformin: 12 paciente (48 de cicluri); insulinosensibile cu metformin: 14 paciente (53 de cicluri); insulinosensibile fără metformin: 12 paciente (45 de cicluri).

În grupul pacientelor insulinorezistente rata ovulației a fost de 70% pentru pacientele care au primit metformin și clomifen comparativ cu 52% dintre cele care au primit doar clomifen $p=0.03$. În grupul pacientelor insulinosensibile ponderea formelor ovulatorii a fost de 83% pentru pacientele ce au primit metformin față de doar 71% în grupul ce a utilizat doar clomifen $p=0.3$.

Dozele de clomifen utilizate în cele patru grupuri au fost în limitele așteptate. Astfel avantajul metforminului în formele insulinorezistente, fără să fie spectaculos este însă explicit 76 vs 88,5 mg (semnificativ statistic $p=0.02$). În formele fără insulinorezistență se poate de asemenea vorbi despre o ușoară tendință spre scăderea dozelor de clomifen (72 vs 81mg) dar din păcate rezultatelor obținute le lipsește puterea statistică. $p=0,4$

Numărul de foliculi peste 12mm în ziua administrării HCG a fost sensibil diminuat atât în grupul insulinorezistent cât și în cel insulinosensibil după administrarea metforminului.

Formele de hiperstimulare au fost rare iar amploarea a fost de obicei redusă. Procentul de sarcini este similar cu cel descris de literatură, fără a se putea stabili vreun beneficiu prin administrarea metforminului.

Asocierea metforminului la tratamentul de stimulare ovariană cu gonadotropine la pacientele sterile cu sindromul ovarelor micropolichistice

Material și metodă

Lotul studiat este reprezentat de 32 de paciente documentate cu sindrom de ovar micropolichistic ce s-au adresat centrului nostru pentru probleme de fertilitate în intervalul 2002-2008. Au fost acceptate în studiu pacientele ce au necesitat inducție ovariană cu gonadotropine având următoarele indicații:

- a. rezistență la clomifen - lipsa răspunsului ovarian după stimulare cu clomifen în doze de 150 mg/zi timp de 5 zile.
- b. Lipsa obținerii unei sarcini după 4-6 cicluri ovulatorii obținute prin stimulare cu clomifen.
- c. Acțiune detrimentală a clomifenului asupra endometrului documentată prin o grosime a endometrului < 6,5mm în perioada perioovulatorie.

Diagnosticul de SOPC s-a făcut pornind de la criteriile de la Rotterdam.

Protocol:

Randomizarea pacientelor s-a realizat – după un model probabilistic cu o variabilă de tip Bernoulli. Înaintea începerii stimulării ovariene s-a practicat un examen ecografic pentru excluderea chistelor ovariene. Stimularea s-a inițiat în ziua a 3-a. S-a administrat zilnic câte 1 fiolă până în ziua a 9-a – momentul primei evaluări. În absența răspunsului ovarian (nici un folicul > 9 mm) s-a crescut doza la 2 fiole pe zi. În eventualitatea în care nu a existat nici un răspuns după alte 5 zile stimularea a fost considerată fără răspuns iar ciclul anulat. În varianta unui răspuns moderat s-a continuat cu aceeași doză. În cazul unui răspuns prea energic s-a sistat tratamentul urmând a se evalua cazul peste 2 zile. Dacă după mai mult de 4 zile nu s-a constatat detașarea spontană a unui folicul spre maturare s-a reluat stimularea.

Inducția ovulației s-a realizat cu Pregnyl 5000 UI.

Principalii parametri urmăriți au fost prezența ovulației / mono-ovulației, numărul de foliculi > 15mm, numărul de foliculi 12-14mm, durata stimulării și dozele folosite.

Pe plan secund s-au evaluat rata ciclurilor anulate a ciclurilor fără răspuns precum și a sindromului de hiperstimulare ovariană.

Rezultat

Primul parametru studiat l-a reprezentat inducția ovulației. Cifrele existente (85,7% vs 80%) ($p=0,4$) nu au suficientă putere statistică pentru a susține vreun avantaj în acest sens la pacientele l-a tratate cu metformin.

Deasemenea, pe baza datelor prezente nu se poate afirma reducerea numărului de cicluri fără răspuns prin acest tip de tratament (10,2% vs 9,01%) ($p=0,6$). Există în schimb o tendință vizibilă spre scăderea numărului de cicluri anulate (4% vs 10,6%) ce poate avea relevanță statistică pentru un prag de 0,08.

Administrarea de metformin a scăzut în schimb numărul de foliculi ovarieni $> 15\text{mm}$ (1,39 vs 1,9) ($p=0,011$).

Scăderea numărului de foliculi intermediari 12-14mm (0,88 vs 1,66) ($p=0,00001$) este indiscutabilă având un foarte puternic suport statistic și se constituie în mod cert într-un avantaj serios.

În ceea ce privește dozele totale de gonadotropine utilizate se poate observa o scădere (830 UI vs 735 UI) ($p=0,09$) în favoarea pacientelor ce au utilizat metformin, ce ar putea câștiga semnificație statistică în cazul unui lot mai extins

Utilizarea metforminului în tratamentele de asistență a reproducerii

Material și metodă:

Studiul prezent s-a realizat în Centrul de Asistență a Reproducerii din cadrul Clinicii Ginecologie I Cluj-Napoca în intervalul 2004-2009. Lotul studiat a fost reprezentat de paciente aflate în proceduri de asistență a reproducerii.

Au fost incluse în studiu paciente diagnosticate cu SOPC după criteriile de la Rotterdam. În paralel au fost incluse în studiu paciente cu recomandarea de FIV dar care nu au prezentat modificări funcționale sau structurale ovariene constituindu-se astfel într-un grup mator. S-au constituit trei grupe: grupul A: SOPC + metformin, grupul B : SOPC – fără metformin, grupul C : martor (altă patologie decât cea ovariană) Modul de intrare în grupul A sau B s-a realizat într-o manieră randomizată – după un model probabilistic cu o variabilă de tip Bernoulli.

Protocol de stimulare ovariană FIV/ICSI

Înainte de demararea procedurii propriu-zise de stimulare toate pacientele au fost supuse unui bilanț exhaustiv morfologic, hormonal, infecțios. Tuturor pacientele li s-a întocmit un dosar ce a cuprins elementele paraclinice descrise anterior precum și o serie de elemente ce țin de anamneză, respectiv de examenul clinic. Supresia ovariană s-a realizat cu AgGnRh (Diphereline 0,1) în cadrul protocolului lung, demarat în ziua 21 a ciclului menstrual. Doza de gonadotropină pentru stimulare ovariană a fost de 150 UI în primele 6 zile, urmând ca apoi să fie ajustată în funcție de răspunsul ovarian – cuantificat ecografic și în unele situații biochimic (estradiol). Administrarea de HCG s-a realizat în momentul în care s-au obiectivat $>$

3foliculi > 18mm. În eventualitatea în care estradiolul în ziua stabilită pentru declanșare, a depășit valoarea de 4800 pg/ml s-a practicat tehnica „coasting” – amânarea administrării de HCG – până când estradiolul a coborât sub nivelul de 4000 pg/ml. Puncția ovariană s-a practicat sub control ecografic după 36-38 de ore de la administrarea HCG. Evaluarea calității embrionilor s-a realizat după dimensiunile, egalierea blastomerelor respectiv, ponderea fragmentelor anucleate. Transferul embrionilor s-a realizat la 2-3 zile după puncție.

Rezultate

Durata stimulării a fost relativ asemănătoare în cele două grupe de paciente cu SOPC (11,8 vs 11,2), cu o ușoară prelungire în grupul tratat cu metformin. În același timp grupul martor (fără SOPC) a prezentat o durată de stimulare de aproximativ 12,3 zile.

Numărul de foliculi ovarieni peste 14/15 mm nu a părut să fie influențat de tratamentul cu metformin (13,9 vs 14,3) și a fost în mod evident mult mai mare decât cel constatat în grupul martor (10,7).

Analizând raportul dintre numărul de foliculi maturi și cei imaturi putem constata o creștere importantă, cu impact clinic important – în principal pe seama scăderii foliculilor mai mici. Astfel în condițiile unui număr relativ asemănător de foliculi maturi putem conta pe o diminuare vizibilă a riscului de hiperstimulare ovariană.

Nivelul de estradiol în ziua declanșării a fost sensibil mai mare în grupurile SOPC față de cel martor. O diferență sesizabilă s-a putut nota însă și între cele două grupe de paciente cu SOPC – tratate / netratate cu metformin. Scăderea cea mai importantă a vizat grupul insulinorezistent, cu toate că mici ameliorări s-au constatat și în grupul insulinosensibil.

Numărul de ovocite a urmat aproape în paralel numărul de foliculi ovarieni > 14mm. În aceste condiții pacientele cu SOPC au avut un număr mai mare de ovocite comparativ cu grupul martor. Deasemenea pacientele SOPC insulinorezistente au prezentat un plus față de echivalentul lor insulinosensibil (dar lipsit de semnificație statistică). Tratamentul cu metformin a condus la rândul lui la scăderea numărului de ovocite, fără însă ca această scădere să aibă valoare statistică.

În privința numărului de embrioni rezultați nu au exista diferențe foarte mari între numărul acestora în cele trei grupe principale, chiar dacă a existat un plus la pacientele cu SOPC. Echilibrul rezultat se datorează numărului mai mare ovocite la pacientele cu SOPC dar cu o rată de fertilizare inferioară. În schimb calitatea acestora a părut să fie mult mai bună în grupul martor respectiv în cel tratat cu metformin.

Nivelul de estradiol folicular a fost mai scăzut în grupele SOPC, comparativ cu lotul martor, fără însă ca diferența să fie la cotele raportate de alți autori. Administrarea de metformin a condus la o ameliorare ușoară dar cu semnificație statistică certă.

În privința nivelelor de testosteron s-a putut constata o diferență clară între grupele SOPC și lotul martor. Spre deosebire de situația precedentă, implicarea metforminului a fost mult mai substanțială. Datele privind valorile progesteronului au fost poate cele mai neașteptate. Astfel se poate observa o diferență consistentă între grupul martor și cele cu SOPC. Deasemenea în grupul tratat cu metformin s-a constatat o creștere vizibilă, cu semnificație statistică a acestui hormon.

Prezența insulinoresistenței (fără metformin) a fost sistematic asociată cu devieri mai ample de la normal a hormonilor steroizi: estradiol scăzut (ușor/moderat), testosteron crescut (moderat/mult), progesteron (moderat/mult). Grupul insulinosensibil (fără metformin) a atras valori mai puțin afectate pe toate cele trei componente: estradiol, progesteron, testosteron.

Utilizarea metforminului s-a dovedit însă benefică în ambele grupe. IGFBP1 a fost mai scăzut în ambele grupe SOPC, comparativ cu lotul martor, dar nu pe măsura așteptărilor. Evaluarea acestei proteine în funcție de prezența insulinoresistenței a obiectivat o diferență consistentă între cele două tipuri de paciente cu SOPC. Dealtfel între grupul martor și cel insulinosensibil nu s-au evidențiat diferențe cu semnificație statistică. Tratamentul cu metformin s-a dovedit clar util doar în grupul SOPC-IR, modificările din grupul SOPC-IS fiind minore.

Proteina de transport IGFBP2 a prezentat valori crescute în grupele SOPC, cu un plus sensibil, dar nu de mare anvergură, în grupul SOPC netratat. Analiza acestei proteine în funcție de de prezența insulinoresistenței a oferit diferențe mici și fără impact statistic în favoarea formei mai agresive (SOPC-IR). Tratamentul cu metformin a corectat minimal diferențele față de normal.

În ceea ce privește IGFBP3 valorile obținute au fost similare pentru toate cele trei grupe principale, fără influențe din partea insulinoresistenței.

În schimb determinarea nivelelor IGFBP4 în cele trei grupe a pus în evidență diferențe importante. Deasemenea între grupele inslinorezistente și cele insulinosensibile s-au putut pune obiectiva diferențe considerabile. Tratamentul cu metformin a ameliorat mult valorile IGFBP4 în grupul IR dar într-o bună măsură chiar și în grupul IS.

Determinarea proteazei IFGBP4p a produs însă cele mai clare discrepanțe între grupele SOPC și cel martor.. Valori scăzute ale acestei proteine au fost sesizate atât în grupul IR cât și în cel IS. Tratamentul cu metformin a corectat simțitor decalajele în ambele grupe (IR și IS) într-o manieră foarte apropiată.

Proteaza proteinei IGFBP4 (PAPP-A) a cunoscut o evoluție paralelă cu cea a proteinei omoloage menținând același raport cauzal și după tratamentul cu metformin.

Nivelele de VEGF au fost mai crescute în loturile SOPC față de cel martor. Deasemenea pacientele insulinoresistente au prezentat valori mai mari comparativ cele insulinosensibile.

Tratamentul cu metformin a diminuat simțitor valorile VEGF la pacientele insulinoresistente și într-o măsură mai mică și pe cele a pacienților insulinosensibile.

Concluzii generale

Studiul prezent confirmă într-o bună măsură argumentele aflate la baza definiției AES – centrată pe sindromul metabolic. Astfel pacientele ce au aparținut grupelor fenotipice acceptate pe baza noii definiții au avut nivele ale insulinemiei semnificativ mai crescute față de grupul martor și în consecință o predispoziție clară spre dezvoltarea sindromului metabolic.

În consecință definiția propusă de AES pare să fie prea restrictivă în ceea ce privește pacientele ce asociază probleme de sterilitate. Din acest motiv, supravegherea și tratamentul acestor paciente trebuie să fie schițat pe aceleași principii pe care le folosim în cazul celor cu SOPC (după AES) chiar dacă din fenotipurile lor lipsesc hiperandrogenemia, hiperandrogenismul sau hiperinsulinemia.

În privința factorilor majori responsabili de fenomenele patogenetice ale acestui sindrom centrul de greutate pare a se reîntoarce la nivel ovarian. Disfuncțiile ovariene interesează atât celulele specializate (de granuloasă, tecale) cu sistemele lor enzimatică cât și calitatea ovocitului. Într-o bună măsură aceste disfuncții au o componentă reacțională, motiv pentru care “forțarea” sistemelor blocate – prin clomifen, gonadotropine sau relaxarea lor după administrarea de metformin a condus la un răspuns clinic acceptabil.

Factorii paracrini prezintă numeroase anomalii la pacientele cu SOPC. Proteinele sistemului IGF au prezentat modificări importante. Chiar dacă o bună parte au avut cel mai probabil caracter reacțional, există o serie de proteine (IGFBP4, PAPP-A) a căror afectare pare să aibă și o componentă primară.

Hiperinsulinismul / rezistența crescută la insulină rămâne o trăsătură majoră consistentă a acestui sindrom, chiar dacă în virtutea noilor date, punctul de pornire pare să fie ovarian. Formele insulinoresistente au antrenat sistematic modificări mai ample, care în mod surprinzător nu s-au limitat doar la hormonii / factorii de creștere ce se află sub controlul direct al insulinei (testosteron, IGFBP1, VEGF) dar s-au extins și la producția de hormoni steroizi (estradiol, progesteron) sau segmente ale sistemului IGF ce nu sunt cunoscute a fi dependente de insulinemie. Explicația cea mai probabilă pentru această situație o reprezintă implicarea insulin-mediată a mai multor linii patogenetice, care ulterior, prin amorsare reciprocă, antrenează disfuncții celulare mai ample.

Consecințele clinice principale din cadrul problemelor de sterilitate ale pacientelor cu SOPC privesc în primul rând rezistența la stimularea ovariană ușoară sau medie (Clomifen și gonadotropine) cu atât mai importantă cu cât gradul insulinorezistenței era mai crescut. În același timp, odată depășită doza prag s-a constatat o tendință foarte clară spre hiperrecrutare, la rândul ei amplificată de existența insulinorezistenței.

În cadrul procedurilor de fertilizare in vitro pacientele cu SOPC au dovedit un risc considerabil pentru a dezvolta sindromul de hiperstimulare ovariană. Calitatea ovocitelor, ponderea fecundării și calitatea embrionilor au părut a fi mai proaste la pacientele cu SOPC (în special în formele insulinorezistente).

Utilitatea metforminului în stimulările ușoare / medii ale pacientelor anovulatorii cu SOPC a fost dovedită la multiple nivele: scade dozele necesare de clomifen sau gonadotropine, limitează recrutarea exagerată și în consecință scade numărul ciclurilor anulate respectiv riscul de hiperstimulare ovariană.

Principalele beneficiare în termeni practici ale acestui tratament sunt pacientele SOPC insulinorezistente. În schimb pentru cele insulinosensibile utilitatea practică efectivă este în cel mai bun caz discutabilă.

Administrarea metforminului la pacientele intrate în proceduri de asistență a reproducerii (FIV) s-a dovedit a fi utilă atât pentru pacientele insulinorezistente cât și pentru cele insulinosensibile. Mai mult decât atât grupul fenotipic TC + PCO (exclus după introducerea noii definiții AES) s-a dovedit la rândul lui a beneficia de pe urma acestui tratament.

Principalele beneficii ale acestui tratament în cadrul FIV au fost reprezentate de: ameliorarea raportului foliculi maturi (> 15mm) / foliculi imaturi (<13mm), reducerea riscului de hiperstimulare ovariană (în principal a formelor severe), respectiv îmbunătățirea calității ovocitelor.

Modul de implicare al metforminului vizează expres sinteza androgenilor, dar conform datelor acestui studiu, interesează într-o măsură foarte importantă, deși insuficient clarificată și funcționalitatea celulelor de granuloasă, corectând multe din deficiențele constatate la acest nivel.

CURRICULUM VITAE

Dr.Mihai I.V. Surcel

Data nașterii: 18.02.1975
Locul nașterii : Cluj-Napoca
Adresa personală : Cluj-Napoca, Str.Iezer nr 4 ap 5
Starea civilă : căsătorit
Studii gimnaziale : Liceul “Emil Racovita”
Liceu : Liceul “Emil Racovita”
(profil matematică-fizică), promoția 1993, Cluj-Napoca,
Diploma de Bacalaureat nr. 53/ 1993.
Universitate : Universitatea de Medicină și Farmacie “Iuliu Hațieganu”
Cluj-Napoca, Facultatea de Medicină Cluj-Napoca, 1993-1999.
Absolvent al UMF “Iuliu Hațieganu”, Facultatea de Medicină
Generală în 1999.
Licența: Licențiat în Medicină: Diploma de licență nr. 387/ 01.10.1999;
Titlul de DOCTOR-MEDIC în specialitatea de Medicină Generală.

LOCUL DE MUNCĂ Clinica Obstetrică-Ginecologie I, Cluj-Napoca, Str.Clinicilor 3-5.

SPECIALITATE PE BAZĂ DE EXAMEN ȘI CONCURS:

Rezident în specialitatea Obstetrică-Ginecologie prin concurs de
rezidențiat în 19.11.2000, București
Medic specialist în urma examenului de specialitate martie 2006
Preparator: din anul 2001
Asistent universitar: din anul 2005

Premii :

1. Premiul Transilvania pentru cea mai bună lucrare a unui tânăr cercetător –
lucrare prezentată la a IX-a Conferință Națională a Societății de Obstetrică și
Ginecologie din România sept 2008

SPECIALIZĂRI OBȚINUTE PRIN CURSURI, STAGII ȘI SCHIMB DE EXPERIENȚĂ ÎN ȚARĂ ȘI STRĂINĂTATE:

ÎN ȚARĂ:

- Participare la ciclul de conferințe organizat în perioada 02-03 iunie 2000 de către UMF “Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca și Universiteit Maastricht, Olanda.
-Diploma de participare-
- Curs de pedagogie și de instruire continuă, 09-11.2000, UMF”Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca. –Diploma de absolvire-
- Curs “ Ecografia în obstetrică- ginecologie”01.06-15.07 2001
- Curs “ Conduita clinică integrată în diagnosticul și tratamentul precoce al cancerului de col uterin” 07.06-09.06 2001
- Curs “Actualități în diagnosticul și terapia cancerului mamar ” 27.07 2001
- Curs colposcopie 11.06-21.06 2001
- Curs “Diagnosticul ecografic în obstetrică- ginecologie” 01.06-15.07 2002
- Curs colposcopie 14.05-18.05 2002
- Curs de metodologie a cercetării științifice în sănătatea reproducerii 7.05-22.05 2004
- Curs de colposcopie 2006
- Curs de laparoscopie mai 2009

ÎN STRĂINĂTATE:

- Cérificat de spécialisation en médecine et en biologie de la reproduction, La faculté de médecine de l’Université de Genève 2001

ACTIVITATE PROFESIONALĂ

- Pregătire în cadrul programului de rezidențiat
Stagiu de pregătire în medicina reproductiva Homburg sept –dec 2007

LIMBI STRĂINE: engleza și franceza, scris-vorbit.

PARTICIPĂRI LA MANIFESTĂRI ȘTIINȚIFICE

- În țară
 - Simpozionul “ Terapie cu estrogeni conjugați și calitatea vieții femeii la menopauză ” 16.05 2002
 - International symposium on psychosomatic medicine “Recent progress and current trends” 27.03-29.03 2003
 - International Congress of perinatal Medicine 01.10-04.10 2003
 - Simpozionul “ Terapie de substituție în menopauză” 2003

- În străinătate
 - XXVth Balkan Medical Week, 1-4 iulie, IOANNINA, Greece, 1998

- **Lista lucrărilor științifice publicate în rezumat**

1. EFFECTS OF DIETARY VITAMIN A ON THE PULMONARY CELLULAR RESPONSE IN ASBESTOSIS. EXPERIMENTAL STUDIES - **M.Surcel**, T.Toader, Stela Ramboiu, Didi Surcel, I.Chereji –XXVth Balkan Medical Week, 1-4 iulie, IOANNINA, Greece, Abstracts, A289, 1998.
2. EARLY DETECTION OF THE LUNG CANCER IN OCCUPATIONAL EXPOSURE TO ASBESTOS –Didi Surcel, Anica david, O.Perseca, A.Cocarla, **M.Surcel** - XXVth Balkan Medical Week, 1-4 iulie, IOANNINA, Greece, Abstracts, A289, 1998.
3. REPRODUCTIVE PERFORMANCE AFTER BRET GILLET METROPLASTY – Ioan-Vasile Surcel, **M. Surcel**, R. Micu, V. P. – XVII FIGO World Congress of Gynecology and Obstetrics, November 6th 2003

- **Lista lucrărilor științifice publicate in extenso**

1. Chronic pelvic pain – I.V. Surcel, **M. Surcel**- Psychosomatic Medicine –Recent progress and current trends- Cluj- Napoca 2003
2. Metformin –adjuvant în stimularea ovariană la pacientele cu SOPC – **M Surcel** F Stamatian *Obstetrica si Ginecologie* 2008 238-245
3. Implicarea metforminului în ameliorarea răspunsului ovarian la pacientele sterile cu sindrom de ovar micropolichistic stimulate cu gonadotropine exogene **M. Surcel**, Fl Stamatian, R. Micu *Obstetrica și Ginecologia* ianuarie-martie 2009 pg 20-23

- **Cărți publicate – coautor**

1. Elemente de sexologie medicală și planificare familială, Ioan V. Surcel, Editura Medicală Universitară “Iuliu Hațieganu ”, Cluj-Napoca 2003
2. Obstetrică și ginecologie- Florin Stamatian, Editura Echinox, Cluj 2003
3. Ghid de prezentări de cazuri în obstetrică-ginecologie, Dan Ona, Augustin Roșca, Editura Medicală Universitară “Iuliu Hațieganu ”, Cluj-Napoca 2003

Obstetrica și Ginecologie Ioan V. Surcel / **Mihai Surcel**

ABSTRACT OF THE DOCTORAL THESIS METFORMIN – AN INSULIN SENSITISER
FOR THE TREATMENT OF STERILE PATIENTS WITH POLYCYSTIC OVARIAN
SYNDROME

CONTENTS

I.	Anatomy and physiology of the reproductive tract of women	pag 1-7
II.	Infertility: etiology, diagnosis	pag 8- 16
III.	Definition and pathogenesis of polycystic ovarian syndrome	pag 17-29
IV.	Hyperinsulinism /Increased insulin resistance: etiology, pathogenesis, clinical consequences	pag 30- 48
V.	Insulinsensitisers drugs	pag 49-52
VI.	Ovarian stimulation	pag 53-62
VII.	Polycystic Ovarian Syndrome patients phenotype	pag 63-80
VIII.	Metformin – an adjuvant in the ovarian stimulation with clomiphene in PCOS patients	pag 81-92
IX.	Metformin association in the gonadotropin ovarian stimulation treatment in infertile patients wity mycropolycystic ovarian syndrome	pag 93-128
X.	Metformin use in assisted reproduction techniques	pag 129-180
XI.	Conclusions	pag 181-184
XII.	Bibliography	pag 185-211

Key words: polycystic ovary syndrome, metformin, insulin-resistance

Polycystic Ovarian Syndrome patients phenotype

Material and method

The present study was a retrospective and observational study. The study group consisted of 108 patients who approached our center for assisted reproduction for fertility issues, patients in whom at least one of the defining criteria for the polycystic ovary phenotype was identified. To these patients we added a control group, consisting of patients who addressed our centers for in vitro fertilization for causes other than ovarian.

The inclusion criteria were those proposed by the Rotterdam Congress for the polycystic ovarian syndrome (POS).

All the patients received a clinical, hormonal, metabolic and ultrasound evaluation. A smaller group of patients accepted to also be evaluated from the point of view of the metabolic risk – HDL cholesterol, triglycerides, arterial blood pressure.

Supplementary, the ovarian response according to the type of stimulation was followed – clomiphene stimulation (ovulation rate, no-response cycles rate, clomiphene doses) – gonadotropin stimulation (ovulation rate, no-response menses rate, rate of periods anulated due to excessively strong stimulation, frequency of ovarian hyperstimulation syndrome) – gonadotropin stimulation within in vitro fertilization – number of selected follicles, number of hyperstimulation cases.

Results

The share of different polycystic ovarian syndrome phenotypes was represented as follows: TC + HA + PCO – 25 patients; HA + PCO - 18 patients; TC + PCO – 22 patients; HA + TC- 9 patients. In addition, we have selected a number of patients with ovarian morphology similar to POS, but with no other pathological elements (14 patients) and a control group of 20 patients.

The body mass index was sensibly smaller in the control group, respectively in the group characterized only by ovarian morphology characteristic similar to POS, as compared to any of the other three forms of POS evaluated.

The Ferriman-Gallwey score was, as expected, much more increased in the POS groups with hyperandrogenism. In exchange, the subgroup TC+PCO registered a score close to that of the control group. We also noticed that hyperandrogenism and hirsutism cases were not a perfect match.

The number of ovarian follicles was obviously increased in all the POS forms. We must also point out that there was a visibly larger number of follicles in the patients who associated hyperandrogenism.

The HOMA index was highest in the TC+HA+PCO group (the complete form). A minor increase was noticed in the TC+PCO group (without statistical support), whereas in the POS and control groups there were similar values.

The level of free testosterone was increased in all the POS forms, but with a lower share (towards the superior physiologic value) for the TC+PCO group.

Changes in the LH/FSH ratio were consistent in all the POS groups. Opposite to the former parameters, there were no notable differences among these groups.

The metabolic balance offered the following results: the share of patients with increased abdominal circumference was relatively small in all the phenotypical groups described. Even if the subtypes which include HA and PCO seemed to be more at risk, the small number of cases did not provide conditions for results with statistical support.

An important subject of this study was represented by the ovarian reaction to different types of stimulation. The ovulation rate following clomiphene stimulation was acceptable for the two groups of POS with TC, with a visible plus, but without any statistic value for the milder form. Equally, the necessary clomiphene doses seemed more consistent in the the patients with a complete form. However, by analysing obesity, the differences were negligible.

Gonadotropin stimulation showed a tendency for more accentuated recruitment in the complete form – 4.8 vs. 2.5 ovarian follicles; 15,8% vs 6,2% cancelled periods, respectively a rate of ovarian hyperstimulation of 13,2% vs 3,9%. In exchange, the ovulation rate, respectively that of no response periods was similar in the two groups. A special aspect of this study was the response of the ovary of such patients to the gonadotropin stimulation within the in vitro fertilization.

The first element noticed was the lack of significant differences among the three classical POS phenotypes, in all cases the numbers obtained being way over those reported for the control patients. The second element noticed was the strong response, not only of those patients with TC + PCO (22,5), considered as being the milder form, but also of those with PCO morphology and no othes acuses (20,2).

Metformin – an adjuvant in the ovarian stimulation with clomiphene in POS patients

Material and Method

The group consisted of patients with anovulatory type POS who addressed our service (Gynecology I clinic) for infertility issues, during the period october 2003 – october 2007.

Study protocole

Four groups were selected: Group A = insulin resistant + metformin treatment, Group B = insulin resistant – without metformin treatment, Group C = insulin sensitive + metformin treatment, Group D = insulin sensitive – without metformin treatment. All patients, regardless the group, were stimulated with clomiphene for 5 days (days 3 to 7). The starting dose was 1 tb/day and it was increased each time we noticed the absence of ovulation in the previous cycle, up to a dose of maximum 3tb/day. Ovarian response was monitored by ultrasound. Ovulation was triggered by administration of 5000 IU of Pregnyl in the following situations: only one mature follicle of over 18mm, two mature follicles over 16-17mm, three mature follicles over 15mm. Cycles where more than four follicles over 15mm were registered have been annulled. Cycles where there was no follicle over 10mm in the 14th day were considered as anovulatory.

The main parameters taken into account were: the presence of ovulation, the number of ovarian follicles larger than 13mm. Secondary parameters were: necessary clomiphene doses, canceled periods rate, number of hyperstimulation cases, adverse effects rate.

Results

51 patients were entered the study and 194 cycles were monitored. The patients were distributed in four groups: insulin resistant with metformin administration 13 patients (48 cycles), insulin resistant without metformin 12 patients (48 cycles), insulin sensitive with metformin administration 14 patients (53 cycles), insulin sensitive 12 patients (45 cycles).

In the group of patients with insulin resistance the ovulation rate was of 70 % for the patients who received metformin and clomiphene, as compared to only 52% in those who only received clomiphene ($p=0.03$). In the insulin sensitive group the share of the ovulating forms was of 83% for the patients who received metformin, compared to only 71% in the group that only received clomiphene ($p=0.3$).

The clomiphene doses used in the four groups were in the expected limits. Thus the advantage of metformin in the insulin resistant forms, without being spectacular is however explicit 76 vs 88,5 mg (statistically significant $p=0.02$). In the forms without insulin resistance we can also speak of a mild tendency towards decreasing the clomiphene doses (72 vs 81mg) but, unfortunately, the results obtained lack statistic significance $p=0,4$.

The number of follicles over 12mm in the day of giving the hCG was sensibly diminished both in the insulin resistant and the insulin sensitive groups after the metformin administration.

Hyperstimulation forms were rare and of reduced proportions. The percentage of pregnancies was similar to those found in literature, without being able to establish any benefit by the administration of metformin.

Metformin association in the gonadotropin ovarian stimulation treatment in infertile patients with micropolycystic ovarian syndrome

Material and method

The study group is formed of 32 patients with documented polycystic ovaria syndrome who addressed our center for fertility problems between 2002-2008. We accepted in the study the patients that need gonadotropin ovarian induction bearing the following indications:

- a. Clomiphene resistance – lack of ovarian response after stimulation with a dose of 150mg of clomiphene for 5 days.
- b. the failure of obtaining a pregnancy after 4-6 ovulating periods obtained by clomiphene stimulation
- c. the detrimental action of clomiphene upon the endometrium documented by an endometrial thickness of over 6.5mm in the priovulatory period.

The POS was made based on the Rotterdam criteria.

Protocole

Patients' randomisation was made after a probabilistic pattern with a Bernouli type variable. Before the commence of ovarian stimulation an ultrasound examination was performed to exclude ovarian cysts. Stimulation was initiated in the third day of menses. A vial was administered daily until the ninth day - the time of the first evaluation. In absence of an ovarian response (no follicles larger than 9mm) we increased the dose to 2 vials daily. In the case that we registered no response after another 5 days, stimulation was considered to have failed and the cycle cancelled. In the case of a moderate response we continued with the same doses. In case of too energetic a response, treatment was stopped, the patient being reevaluated in two days. If, after more than 4 days we did not find the spontaneous detachment of one follicle towards maturation, stimulation would be resumed.

Induction of ovulation was done with 5000IU of Pregnyl.

The main parameters pursued were the presence of ovulation/ mono-ovulation, the number of follicles >15mm, duration of stimulation and the doses employed.

On a second basis we evaluated the rate of cancelled cycles, cycles without response and the ovarian hyperstimulation syndrome.

Results

The first parameter taken into study was the induction of ovulation. The existing figures (85,7% vs 80%) ($p=0,4$) don't have enough statistical value to support any advantage for the women under metformin treatment.

At the same time, based on the present data we cannot state the reduction of cycles without response based on this type of treatment (10,2% vs 9,01%) ($p=0,6$). There is, however, a visible tendency towards decrease in the number of cancelled cycles(4% vs 10,6%) which can be statistically relevant for a threshold of 0.08.

Administration of metformin has, in exchange, decreased the number of ovarian follicles over 15mm (1,39 vs 1,9) ($p=0,011$).

The decrease in the number of intermediary follicles 12-14mm (0,88 vs 1,66) ($p=0,00001$) is undeniable, having a very strong statistical support and constituting itself into a very serious advantage.

Where the total dose of gonadotropin used is concerned, we can notice a decrease (830 UI vs 735 UI) ($p=0,09$) in favour of the patients who used metformin, which could gain statistical significance in case of an extended group of patients.

Metformin use in assisted reproduction techniques

Material and method

The present study was conducted in the Centre for Assisted Reproduction of the Gynecology I Clinic Cluj-Napoca during the period 2004-2009. The study group consisted of patients undergoing assisted reproduction procedures.

We included in the study patients diagnosed with POS following the Rotterdam criteria. In parallel we included in the study patients with in vitro fertilization recommendations, but who did not present with functional or structural ovarian alterations, thus constituting the control group. Three distinct groups were formed: group A (POS+metformin), group B (POS-metformin), group C control group (pathology other than ovarian).

Inclusion of patients in either group A or B was done by randomization – according to the probabilistic pattern with a type Bernoulli variable.

IVF/ICSI ovarian stimulation protocole

Prior to starting the actual stimulation procedure all the patients were subject to thorough morphological, hormonal and infectious review. All the patients were gathered a file with all of the paraclinical aspects listed above, as well as as a series of elements of anamnesis, respectively clinical examination. Ovarian supression was achieved by GnRh agonist administration (Diphereline 0.1) begun in the 21st day of cycle within the long protocole. The gonadotropin dose used for ovarian stimulation was 150IU during the first 6 days, followed by an adjustment according to the ovarian response - quantified by ultrasound and, in some cases, biochemically (estradiol). hCG administration was done when more than 3 follicles >18mm were objecified. In case that, in the day established for triggering, estradiol levels exceed 4800pg/ml the „coasting” technique was applied – delaying hCG administration – up to the point when estradiol levels have gone under 4000pg/ml. Ovarian punction was performed under ultrasound guidance 36-38 hoursa fter the hCG administration. Embryo quality was assessed according to dimension, blastomere equality, respectively the share of anucleate fragments. Embryo transfer was performed three 2-3 days after the punction.

Results

Duration of stimulation was relatively similar int he two POS patient groups (11,8 vs 11,2), with a slight increase in the group which received metformin treatment. At the same time the control group (without POS) had a stimulation period of approximately 12.3 days.

The number of ovarian follicles over 14/15mm did not seem to be influenced by metformin administration (13,9 vs 14,3) and was evidently larger than the same number accounted for in thw control group (10,7).

Analysing the ratio of mature over imature follicles we can notice an important increase, with significant clinical impact – mainly due to the decrease of smaller follicles. Thus, under the condition of a relatively similar number of mature follicles we can count on visible diminishing of the ovarian hyperstimulation risk.

Estradiol levels in the day of triggering ovulation was sensitively larger in the POS groups opposed to the control group. Noticeable difference could also be seen between the two groups of POS patients treated/ not treated with metformin. The most important decrease was registered in the insulin resistant group, although small improvements were also seen in the insulin sensitive group.

The number of oocytes followed almost parallel to the number of ovarian follicles >14mm. In these conditions the POS patients had a larger number of oocytes compared to the control group. Also, POS

insulin resistant patients presented with a plus, as opposed to their insulin sensitive equivalent (however, without any statistical significance). Metformin treatment led, in turn, to a decrease in the number of oocytes, this decrease lacking statistical significance.

Where the number of resulting embryo is concerned, there are not very big differences between their number among the three main groups, even if there was a plus for POS patients. The resulting balance is owed to the larger number of oocytes in the POS patients, but with inferior fertilization rates. In exchange, the quality of the latter seemed to be better in the control group, respectively in the metformin treatment group.

The level of follicular estradiol was lower in the POS group compared to the control group, without the difference rising to levels reported by other authors. Metformin administration led to slight improvement but with certain statistical significance.

Regarding cholesterol levels we could notice a clear difference between the POS groups and the control group. Opposite to the anterior situation, the involvement of metformin proved to be more substantial. Data concerning progesterone values were, probably, most unexpected. We can thus notice consistent difference between the control and POS groups. Also, in the group treated with metformin, we noted visible increase, with statistical value, of this hormone.

Insulin resistance presence (without metformin) was systematically associated with more severe deviation from the normal of steroid hormones: low estradiol (mild/moderate), increased testosterone (moderate/severe), progesterone (moderate/severe). The insulin sensitive group (without metformin) had less changed values for the three components: estradiol, testosterone, progesterone.

Both groups seemed to benefit from metformin use.

IGFBP1 was lower in both POS groups compared to the POS group, but not as expected. Evaluation of this protein according to the presence of insulin resistance led to consistent difference between the two POS patient groups. Actually, between the control and insulin sensitive groups there were no statistically significant differences. Metformin treatment proved indeed useful only in the POS-IR group, the changes in the POS-IS group being minor.

Transport protein IGFBP2 presented increased values in the POS groups, with a sensitive plus, but not of great scale, in the POS group that did not receive treatment. Analysis of this protein according to the presence of insulin resistance offered only few and statistically insignificant differences in favour of the more aggressive form (POS-IR). Metformin treatment corrected minimally the differences from the normal.

Where IGFB3 is concerned, the values obtained were similar for all three main groups, with no influences from insulin resistance.

In exchange, determination of IGFBP4 levels for the three groups produced important differences. Also, between the insulin resistant/ sensitive groups, considerable difference could be objectified. Metformin treatment improved considerably IGFBP4 values in the IR group and in good measure even in the IS group.

Determination of IGFBP4p protease, however, produced the most obvious discrepancies among the control and POS groups. Reduced values of this protein were remarked both in the IR and the IS group. Metformin treatment changed the discrepancies between groups (IR and IS).

Protein IGFBP4 protease (PAPP-A) had a parallel evolution to that of the homologous protein, maintaining the same causal ration as after the metformin treatment.

VEGF levels were increased in the POS groups compared to the control group. Also, patients with insulin resistance, had increased values as compared to insulin sensitive ones.

Metformin treatment sensibly diminished VEGF values in IR patients, and to a lesser extent in IS patients.

General conclusions

The present study confirms to a reasonable extent the arguments found at the basis of AES definition – metabolically centered. Thus, patients who belonged to the phenotypical groups accepted based upon the new definition had insulin blood levels increased compared to the control group and, as a consequence, a clear predisposition towards developing a metabolic syndrome.

Therefore, the definition proposed by the AES seems too restrictive in what concerns patients who associate fertility issues. For tis reason, surveillance and treatment of thses patients must be built upon the same principles we use for the POS cases (according to the AES), even if their phenotype lacks hyperandrogenism or hyperinsulinism.

With respect to the major factors responsible for the pathogenic phenomena of this syndrome, the gravity center returns to ovarian level. Ovarian disfunctions imply both specialised cells (thecal, granulosa cells) with their enzymatic systems, as well as oocyte quality. To a good extent, these malfunction have a reactive component, reason for which “forcing” the blocked systems – by clomiphene, gonadotropins or their relaxation with metformin administration, led to an acceptable clincial response.

Paracrine factors presented various anomalies in POS patients. IGF system proteins presented significant changes. Even if an important part had, most probably, a reactive character, there are a series of proteins (IGFBP4, PAPP-A) whose alteration seems to present a primary component.

Hyperinsulinism / increased resistance to insulin, remains a major characteristic of this syndrome, even if, in light of recent data, the starting point seems to be at an ovarian level. Insulin resistant forms have systematically drawn extensive changes, which, surprisingly, did not limit to hormones / growth factors found under direct insulin control (testosterone, IGFBP1, VEGF) but also extended to the production of steroid hormones (estradiol, progesterone) or IGF system segments which were not known to be insulin dependent. The most plausible explanation for this situation is the insulin-mediated involvement of several pathogenic lines which, thereafter, by reciprocal triggering, draw extended cellular dysfunction.

The main clinical consequences among POS patients fertility issues regard, firstly, resistance to mild or moderate ovarian stimulation (clomiphene and gonadotropins), the more important with increased insulin resistance degree. At the same time, once the threshold dose was exceeded, a clear tendency toward hyperrecruitment was noticed, in turn amplified by the presence of insulin resistance.

During in vitro fertilization procedures POS patients proved a considerable risk towards the development of an ovarian hyperstimulation syndrome. Oocyte quality, fecundation rate and embryo quality seemed to be poorer in POS patients (especially in the insulin resistant forms).

The efficiency of metformin in mild/moderate stimulation of anovulatory POS patients was proven at different levels: it lowers the necessary doses of clomiphene and gonadotropins, limits exaggerated recruitment and, as a consequence, reduces the number of cancelled cycles, respectively the risk of ovarian hyperstimulation.

The main benefits, thinking in practical terms, of this treatment, concern insulin resistant POS patients. In exchange, for insulin sensitive patients, the practical utility is, in the best case, still to be discussed.

Metformin administration to patients undergoing assisted reproduction techniques (IVF) was proved useful, both for the insulin resistant and insulin sensitive patients. Moreover, the phenotypic group TC+PCO (excluded after the introduction of the new AES definition), proved in its turn to benefit from this treatment.

The main benefits of this treatment within IVF was the improvement of the mature (>15mm) / immature (>13mm) follicle ratio, reduction of the ovarian hyperstimulation risk (mainly the severe forms), respectively improving oocyte quality.

The pathway of metformin involvement hints at androgens expression but, according to the data available from this study, also interests to a very significant extent – though yet insufficiently cleared – the functionality of granulosa cells, correcting many of the deficiencies recorded at this level.

CURRICULUM VITAE

Dr. Mihai I.V. Surcel

Date of birth: 18.02.1975
Place of birth: Cluj-Napoca
Address: Cluj-Napoca, Iezer St. no 4, ap 5
Marital status: Married
General school: “Emil Racovita” Highschool
Highschool: “Emil Racovita” Highschool
(mathematics-physics major), graduation 1993, Cluj-Napoca, Baccalaurate degree no. 53/ 1993.
University: University of medicine and Pharmacy “Iuliu Hatieganu” Cluj-Napoca, Faculty of Medicine, 1993-1999.
Degree diploma: Medical degree no. 387/ 01.10.1999 atessted as M.D. in General Medicine
EMPLOYMENT: Obstetrics-Gynecology I Clinic, Cluj-Napoca, Romania, Clinicilor St. no. 3-5.
SPECIALTY: Obstetrics-Gynecology residency by exam in 19.11.2000, București
Specialist in Obstetrics-Gynecology since March 2006
Assistent lecturer since 2001
University lecturer since 2005

Awards:

1. The Transilvania Award for the best paper of a young research scientist – paper presented at the IXth Conference of the National Society of Obsterics and Gynecology Romania 2008

FELLOWSHIPS : NATIONAL:

- Participation at the session of conference organised by the UMF "Iuliu Hațieganu" Cluj-Napoca and Maastricht Universiteit, the Netherlands, June 02-03, 2000 – participation degree
- Pedagogy and continuous education, 09-11.2000, UMF "Iuliu Hațieganu" Cluj-Napoca – graduation degree
- "Ultrasound in Obstetrics-Gynecology" course, 01.06-15.07.2001
- "Clinical approach integrated in the early diagnosis and treatment of uterine cervix cancer" course 07.06-09.06 2001
- "Actualities in the diagnosis and treatment of breast cancer" course 27.07.2001
- Colposcopy course 11.06-21.06 2001
- "Ultrasound based diagnosis in Obstetrics and Gynecology" 01.06-15.07.2002
- Colposcopy course 14.05-18.05 2002
- Scientific research methodology in reproductive health 7.05-22.05.2004
- Colposcopy course 2006
- Laparoscopy course, May 2009

ABROAD:

- Certificate of specialisation in the medicine and biology of reproduction, Faculty of Medicine of the University of Geneva 2001

PROFESSIONAL ACTIVITY:

- Residency training
 - Training course in reproductive medicine, Hamburg sept – dec 2007

LANGUAGES: English and French, written-spoken

SCIENTIFIC MANIFESTATIONS

- National:
 - "Conjugated oestrogens therapy and quality of life in menopausal women" symposium, 16.05.2002
 - International symposium on psychosomatic medicine "Recent progress and current trends" 27.03-29.03.2003
 - International Congress of perinatal Medicine 01.10-04.10.2003
 - "Substitution therapy in menopause" 2003
- Abroad:
 - XXVth Balkan Medical Week, July 1st-4th, IOANNINA, Greece, 1998

- **List of scientific research papers published as abstracts**

1. EFFECTS OF DIETARY VITAMIN A ON THE PULMONARY CELLULAR RESPONSE IN ASBESTOSIS. EXPERIMENTAL STUDIES - **M.Surcel**, T.Toader, Stela Ramboiu, Didi Surcel, I.Chereji –XXVth Balkan Medical Week, July 1st-4th, IOANNINA, Greece, Abstracts, A289, 1998.
4. EARLY DETECTION OF THE LUNG CANCER IN OCCUPATIONAL EXPOSURE TO ASBESTOS –Didi Surcel, Anica David, O.Perseca, A.Cocarla, **M.Surcel** - XXVth Balkan Medical Week, July 1st-4th, IOANNINA, Greece, Abstracts, A289, 1998.
5. REPRODUCTIVE PERFORMANCE AFTER BRET GILLET METROPLASTY – Ioan-Vasile Surcel, **M. Surcel**, R. Micu, V. P. – XVII FIGO World Congress of Gynecology and Obstetrics, November 6th 2003

- • **List of scientific research papers published in extenso**

1. Chronic pelvic pain – I.V. Surcel, **M. Surcel**- Psychosomatic Medicine –Recent progress and current trends- Cluj- Napoca 2003
2. Metformin as an adjuvant in ovarian stimulation of POS patients – **M Surcel** F Stamatian, Obstetrics and Gynecology, 2008, 238-245
3. Metformin involvement in improving ovarian response in sterile patients with polycystic ovarian syndrome patients stimulated with exogenous gonadotropins **M. Surcel**, Fl Stamatian, R. Obstetrics and gynecology, ianuary-march 2009, pg 20-23

- **Books published – coautor**

4. Elements of medical sexology and family planning, Ioan V. Surcel, Medical University PublishingHouse “Iuliu Hațieganu ”, Cluj-Napoca 2003
5. Obstetrics and gynecology - Florin Stamatian, Echinox Publishing House, Cluj 2003
6. Case presentation guidelines in obstetrics and gynecology, Dan Ona, Augustin Roșca, Medical University PublishingHouse “Iuliu Hațieganu ”, Cluj-Napoca 2003
7. Obstetrics and gynecology, Ioan V. Surcel / **Mihai Surcel**, Dacia publishing House 2005