

ALMA MATER STUDIORUM UNIVERSITA' DI BOLOGNA

DOTTORATO DI RICERCA IN
SCIENZE MEDICHE GENERALI E SCIENZE DEI SERVIZI
Ciclo XXXIII

Settore Concorsuale: 06/H1

Settore Scientifico Disciplinare: MED/40

*FATTORI DI RISCHIO METABOLICO E RECIDIVA DI
PROLASSO DEGLI ORGANI PELVICI DOPO
TRATTAMENTO CHIRURGICO FASCIALE PER VIA
VAGINALE IN DONNE IN POST-MENOPAUSA*

Presentata da: Dott.ssa Giulia Gava

Coordinatore Dottorato

Prof. Fabio Piscaglia

Supervisore

Prof.ssa M. Cristina Meriggiola

Esame finale anno 2021

INDICE

1. INTRODUZIONE	3
1.1 PAVIMENTO PELVICO E PROLASSO DEGLI ORGANI PELVICO	
1.2 LA SINDROME METABOLICA	
1.3 IL PROLASSO DEGLI ORGANI PELVICI E LA SINDROME METABOLICA	
2. LO STUDIO	10
2.1 OBIETTIVI DELLO STUDIO	
2.2 MATERIALI E METODI	
3. RISULTATI	13
4. DISCUSSIONE E CONCLUSIONI	15
5. TAVOLE	19
6. REFERENZE	25

1. INTRODUZIONE

1.1 PAVIMENTO PELVICO E PROLASSO DEGLI ORGANI PELVICI

Il pavimento pelvico. Il pavimento pelvico (PP) è l'entità anatomico-funzionale muscolo-connettivale che chiude il distretto inferiore del bacino. È attraversato da alcuni jati, ovvero dal meato uretrale, il canale vaginale ed il tratto ano-rettale.[1]

I piani del PP vengono distinti in un muscolo-aponeurotico *superficiale* costituito dai muscoli trasverso superficiale, bulbo-cavernoso e ischio-cavernoso (*triangolo urogenitale*) e dallo sfintere anale superficiale e anale profondo (*triangolo anogenitale*).

Lo strato più *profondo* è rappresentato dal diaframma pelvico che viene considerato una delle più importanti strutture di sostegno degli organi pelvici. Esso è costituito da alcune strutture di *sostegno* (muscoli ischio-coccigei e dal complesso muscolare dell'elevatore dell'ano, a sua volta formato dai fasci del m. pubo-rettale, pubo-coccigeo ed ileo-coccigeo con gli sfinteri uretrale e anale) e da alcune strutture di *sospensione*, rappresentate dalla fascia endopelvica e da alcuni legamenti (legamenti pubo-uretrali, uretro-pelvici, vescico-pelvici, cardinali ed uterosacrali). Tali strutture sono prevalentemente costituite da collagene ed elastina, ma anche da tessuto muscolare liscio, strutture nervose e vascolari e fibroblasti.

L'azione sinergica delle componenti muscolari e legamentose descritte, che sono caratterizzate dall'essere flessibili ed elastiche, è in grado di garantire la corretta statica pelvica e la continenza urinaria e fecale, riducendo il rischio di prolasso degli organi pelvici, permettendo il normale espletamento delle funzioni sessuale, urinaria ed intestinale.

Il prolasso degli organi pelvici: definizione, epidemiologia e fattori di rischio. Il termine prolasso degli organi pelvici (POP) include un ampio spettro di alterazioni anatomiche e funzionali di diversa severità caratterizzate dalla presenza di un quadro di erniazione degli organi pelvici (vagina, utero, vescica, retto e/o anse intestinali) attraverso il canale vaginale. Tali alterazioni vedono la loro genesi nel cedimento delle strutture legamentose, muscolari ed

aponeurotiche che costituiscono il pavimento pelvico. Possono essere identificati un *prolasso del compartimento anteriore*, cioè un'erniazione della parete vaginale anteriore spesso associata alla discesa della vescica (*cistocele*), un *prolasso apicale (prolasso uterino o della cupola vaginale)* ed un *prolasso del compartimento posteriore*, ovvero l'erniazione della parete vaginale posteriore associata alla discesa del retto (*rettocele*) e talora all'erniazione di anse intestinali (*enterocele*).[2] Tale suddivisione, forse obsoleta, viene ancora usata per praticità, tuttavia è opportuno ricordare che la divisione della vagina in comparti rimane arbitraria ed è spesso presente la simultanea presenza di un *descensus* di più comparti.

Il POP è una condizione comune tra le donne, con un rischio riportato del 11-19% di chirurgia per prolasso nel corso della vita.[3,4] Per quanto concerne la prevalenza del POP senza richiesta di chirurgia è difficile fornire una stima esatta, infatti vengono ancor oggi utilizzati sistemi di stadiazione differenti ed una certa quota di pazienti non richiede valutazioni specialistiche per tale problematica. Tuttavia, si stima che il tasso di donne asintomatiche con POP sia consistente, con studi che indicano nella popolazione generale una prevalenza del 31-47.7% di POP oggettivabile in corso di visita ginecologica.[5-8]

Il POP impatta significativamente sulla qualità di vita della donna, sulle sue attività quotidiane e su numerose sfere come la sessualità e l'immagine corporea; tale problematica si associa a sintomi talora invalidanti e comporta un importante sforzo per la pianificazione dei servizi di assistenza sanitaria. Inoltre è necessario considerare come l'incremento dell'aspettativa di vita porti ad un potenziale incremento della prevalenza del prolasso e ad un'aumentata richiesta del suo trattamento.[9]

I sintomi più frequentemente riferiti dalle pazienti sono il senso di *bulging* vaginale o peso pelvico, associati o meno a sintomi funzionali urinari e/o defecatori e/o sessuali.[1]

L'eziopatogenesi del POP, ma in genere di tutte le disfunzioni del pavimento pelvico come l'incontinenza urinaria e/o anale, vede diversi fattori di rischio genetici, riproduttivi, anatomici e correlati allo stile di vita. Il modello di DeLancey, [10] descrive chiaramente tali fattori di rischio, individuando dei *fattori predisponenti genetici* (gene del collagene di tipo 1 alfa1),[11] *comportamentali/situazionali* e *nutrizionali* (l'obesità). In particolare per quanto

concerne questo ultimo punto, il sovrappeso e l'obesità si associano ad un rischio maggiore di POP rispetto alle normopeso rispettivamente del 40 e 50%. Vengono poi descritti alcuni *fattori incitanti ostetrici: materno-fetali* (rapporto dimensionale e morfologico tra pavimento pelvico/bacino materno e testa e peso fetale), *interventi ostetrici*: (parto operativo con forcipe, secondo stadio prolungato), *danno delle strutture del pavimento pelvico* (avulsione dell'elevatore dell'ano, danno del tessuto connettivale, avulsione nervosa, compressione nervosa). Ed infine, dei *fattori precipitanti: incrementato stress sul PP* (sollevamento di pesi, tosse cronica, stipsi), *altri fattori che determinano un indebolimento delle strutture di sostegno*: steroidi cronici, distrofia o atrofia muscolare sistemica, pregressa isterectomia, *stile di vita sui sintomi* (sport ad alto impatto) ed infine la *variazione età relata dei tessuti muscolari e connettivali*.

Il prollasso degli organi pelvici: diagnosi e stadiazione. L'inquadramento diagnostico del POP viene effettuato tramite l'esame obiettivo ginecologico.

In passato sono stati utilizzati diversi sistemi di stadiazione del POP, tuttavia l'unico sistema di classificazione riproducibile e standardizzato è il sistema *POP-Q (Pelvic Organ Prolapse Quantification)*,[12] caratterizzato da un'alta riproducibilità inter- ed intra- operatore e riconosciuto dall'International Continence Society (ICS), dalla American Urogynecologic Society (AUGS) e dalla Society of Gynecologic Surgeons (SGS).[13,14] Tale sistema permette di definire lo stadio del prollasso mediante la misurazione centimetrica di diversi punti localizzati a livello del canale vaginale (*Figura 1*), individuando così 4 stadi di prollasso genitale:

- *Stadio 0* - Nessun prollasso. I punti Aa, Ap, Ba e Bp sono tutti ≤ 3 cm e il punto D (se è presente l'utero) o C (post-isterectomia) è uguale o quasi uguale a TVL.
- *Stadio I*: i requisiti per lo stadio 0 non sono soddisfatti, ma la porzione più distale del prollasso è > 1 cm distale a livello del piano imenale.
- *Stadio II*: la porzione più distale del prollasso è compresa tra ≤ 1 cm prossimale al piano imenale e ≥ 1 cm distale rispetto al piano imenale.
- *Stadio III*: la porzione più distale del prollasso è compresa tra > 1 cm distale al piano imenale, ma non oltre 2 cm in meno della lunghezza vaginale totale in centimetri.

- *Stadio IV*: la più procidente si estende fino o oltre (TVL-2) cm.

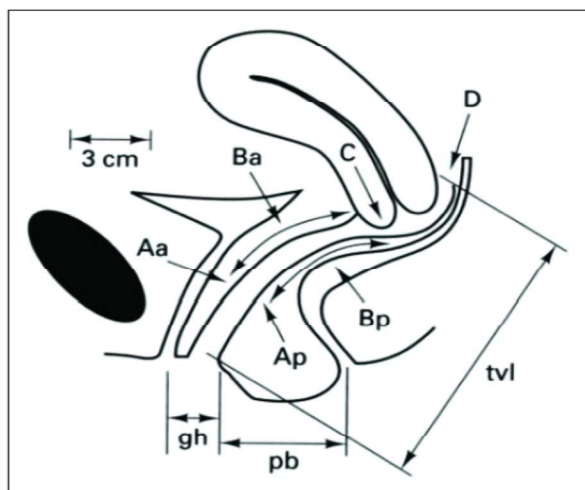


Fig. 1. Punti di riferimento per la stadiazione secondo POP-Q

Oltre alla stadiazione completano la valutazione del POP una raccolta anamnestica mirata ed alcune indagini strumentali come lo studio urodinamico, l'ecografia pelvica e quella del pavimento pelvico.

Prolasso degli organi pelvici: trattamento chirurgico e rischio di ricorrenza

Nelle donne sintomatiche (*bulging* genitale, difficoltà minzionale e/o defecatoria, compromissione delle alte vie urinarie) può essere proposto un trattamento chirurgico. La proposta chirurgica è in genere personalizzata in funzione della sintomatologia e dell'impatto sulla qualità di vita. Oltre all'opzione chirurgica si ricorda la possibilità di un approccio conservativo riabilitativo-comportamentale e/o con supporto di *device* (pessario vaginale).[15]

In caso di trattamento chirurgico possono essere offerte diverse scelte alla paziente sia in termini di via di approccio (addominale laparoscopica o laparotomica oppure vaginale) sia di conservazione o meno del viscere uterino. Comunque venga approcciato l'intervento chirurgico, è sempre fondamentale la sospensione dell'apice (vagina o utero), per ottenere una lunghezza vaginale adeguata e per ridurre il rischio di recidiva.[16-18]

Visto l'oggetto della trattazione ci concentreremo sulle tecniche di sospensione utilizzate maggiormente per via vaginale. La sospensione dell'apice vaginale dopo isterectomia consente di ricostituire il sostegno del cosiddetto *livello uno di DeLancey*, [19] e le tecniche chirurgiche ad oggi più impiegate e oggetto di questo studio sono l'ancoraggio della cupola vaginale ai legamenti utero-sacrali eseguite con diverse metodiche (secondo McCall, secondo McCall modificata) o la sospensione al legamento sacrospinoso secondo Richter.

Nella culdoplastica secondo McCall la volta vaginale viene fissata al moncone dei legamenti uterosacrali, sulla linea mediana, con associata oblitterazione del cul-de-sac del Douglas. [20,21] La colposospensione secondo McCall modificata prevede invece la sospensione della cupola vaginale ai legamenti utero-sacrali in prossimità della spina ischiatica. [22] La colposospensione secondo Richter consiste invece nella fissazione dell'apice vaginale ad uno dei due legamenti sacrospinosi, di solito il destro. [20] Le possibili complicanze di queste tecniche includono le lesioni ureterali, la stipsi, il sanguinamento intra e post-operatorio e dolore post operatorio [23].

Nonostante l'affinamento delle diverse tecniche chirurgiche che ripristinano il supporto pelvico sia per via vaginale che per via addominale, con e senza uso di materiali protesici, i tassi di recidiva anatomica variano tra 8.7% e il 58%. [24–26] La parete vaginale anteriore è considerata il sito più incline alla ricorrenza di prolasso. [27]

Nonostante la definizione di recidiva di prolasso genitale sia piuttosto eterogenea nei vari studi, essa viene prevalentemente descritta come la comparsa di un descensus \geq II° stadio. Per quanto sia asintomatica nella maggior parte delle pazienti, tanto che solo una donna su dieci richiederà un nuovo trattamento chirurgico, la recidiva di POP dopo la riparazione chirurgica è uno delle principali problematiche ancora irrisolte nella chirurgia ricostruttiva pelvica. [22] Di conseguenza, l'identificazione dei fattori di rischio per la recidiva di POP è cruciale per fornire un'adeguata consulenza preoperatoria e un trattamento chirurgico su misura. La recidiva di POP pare essere correlata ad un prolasso pre-operatorio avanzato, all'obesità, alle dimensioni dello iato genitale, alla tosse

cronica, alla stipsi, all'avulsione dell'elevatore dell'ano e a all'assenza di forza nella muscolatura del pavimento pelvico.[3,28–30]

1.2 LA SINDROME METABOLICA

Introduzione ed epidemiologia

La sindrome metabolica (SM) è una condizione caratterizzata dalla presenza di alcuni fattori di rischio, quali obesità, in particolare viscerale, intolleranza glucidica, bassi livelli di lipoproteine plasmatiche ad alta densità (HDL), alti livelli di trigliceridi (TG) e ipertensione. Tale condizione è associata ad un incrementato rischio di sviluppare patologie cardiovascolari e diabete mellito.[31] Infatti nel 2001 il “National Cholesterol Education Program Adult Panel III” (NCEP ATP III) ha individuato nella sindrome metabolica il target principale dei programmi di riduzione del rischio cardiovascolare oltre ai livelli plasmatici di LDL e colesterolo totale.

Sono state proposte diverse definizioni nel corso degli anni con possibili difficoltà nel confronto dei dati provenienti da diverse casistiche. Nel nostro studio abbiamo utilizzato la definizione correntemente più utilizzata, ovvero il pannello diagnostico della *National Cholesterol Education Program (NCEP) Adult Treatment Panel III (ATP III)* proposto nel 2001 e aggiornato nel 2005 dalla American Heart Association (AHA)/National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI)[32]. La diagnosi di sindrome metabolica nella donna secondo il pannello ATP III avviene se sono presenti almeno TRE dei seguenti 5 fattori: circonferenza vita ≥ 88 cm, trigliceridi sierici (TG) ≥ 150 mg /dl o trattamento specifico per l'ipertrigliceridemia, colesterolo HDL (high-densitylipoprotein) <50 mg/dl (nella donna) o trattamento specifico per tale condizione, pressione arteriosa $\geq 130/85$ o trattamento antipertensivo e glicemia a digiuno ≥ 110 mg/dl o trattamento in corso per iperglicemia.

La prevalenza della sindrome metabolica è piuttosto alta nella popolazione del mondo occidentale: in Italia la prevalenza della SM (secondo i criteri NCEP-ATP III) è di circa 17.8% mentre negli Stati Uniti si arriva a livelli di prevalenza del 20-25%.[33]

1.3 IL PROLASSO DEGLI ORGANI PELVICI E LA SINDROME METABOLICA

I correlati metabolici e vascolari dell'obesità, in particolare di quella viscerale, sono stati scarsamente studiati della patofisiologia del POP. E' possibile tuttavia che la disfunzione endoteliale e l'aterosclerosi tipiche della SM, insieme allo stato di incrementato rischio pro-trombotico e pro-infiammatorio, possano determinare delle alterazioni a livello microvascolare con conseguente rimodellamento sfavorevole dei tessuti del pavimento pelvico, ed in particolare con alterata sintesi o degradazione del collagene e dell'elastina. Inoltre sono sempre più forti le recenti evidenze che correlano la sindrome metabolica alla sarcopenia (obesità relata), osteoartrite e tendinopatia.[34] I livelli cronici di infiammazione associati alla SM e alla dieta occidentale che spesso l'accompagna si associano ad una deplezione della massa muscolare in toto favorendo invece la deposizione di tessuto fibrotico ed adiposo nel contesto del ventre muscolare. Altri *pathway* di deterioramento della funzione muscolare possono essere associati al TNF-alfa con la sua inibizione di IGF-1 e quindi del *signaling-pathway* di crescita muscolare e all'accumulo degli *advanced-glycation-end-products* (AGEs) associati ad uno stato di iperglicemia persistente.[34] E' ragionevole aspettarsi che tali processi, a discapito della salute muscolare, avvengano anche a livello della muscolatura pelvica. Ad oggi vi sono alcune evidenze che nel modello animale l'ischemia cronica a genesi microvascolare nel pavimento pelvico possa comportare l'insorgenza di danno muscolare e/o nervoso con comparsa in primis dei sintomi del tratto urinario inferiore (LUTS).

Nel contesto della multifattorialità eziopatogenica del POP alcuni fattori sono ben noti e tra questi vi è anche l'obesità. Tuttavia la gran parte delle analisi dell'associazione tra l'obesità e il POP si incentra solo sulla teoria dell'incremento della pressione endoaddominale (l'aumentata pressione sul pavimento pelvico nel lungo termine determinerebbe un danno strutturale e/o neurologico predisponente al POP). Recentemente alcuni studi hanno evidenziato anche una possibile associazione tra fattori di rischio metabolici e vascolari e le disfunzioni del pavimento pelvico.[35–40] Per esempio i LUTS vengono riportati come maggiormente frequenti in caso di fattori di rischio vascolare. L'incontinenza urinaria è più frequente nelle donne con

insulinoresistenza e diabete mellito soprattutto se associato a complicanze microvascolari.[35–37] Esistono inoltre alcuni studi che ipotizzano un'associazione tra severità del POP e la patologia metabolica. Kim *et al.* ha riportato l'associazione della sindrome metabolica alla severità della sintomatologia del POP e Rogowski *et al.* ha associato la presenza di ipertrigliceridemia e della sindrome metabolica con una maggiore severità del POP.[38,39] Nel 2019 abbiamo pubblicato una valutazione della prevalenza della sindrome metabolica e delle sue componenti nelle donne con e senza prolasso genitale: le pazienti con prolasso genitale severo presentavano una maggiore prevalenza di ipertrigliceridemia e di ridotte HDL.[40]

Considerata l'importante prevalenza sia del POP primario sia della sua recidiva dopo chirurgia, allo scopo di individuare eventuali fattori di rischio modificabili di recidiva, è mandatorio valutare come il profilo metabolico di una paziente possa modificare il rischio di recidiva del POP.

Ad oggi gli unici correlati tra recidiva di POP dopo chirurgia e lo stato metabolico della donna riguardano l'obesità, riconosciuta da tempo come potenziale di rischio per la ricorrenza del prolasso.

2. LO STUDIO

2.1 OBIETTIVI DELLO STUDIO

Gli obiettivi del presente studio osservazionale basato su dati raccolti in modo prospettico sono:

- confrontare la prevalenza della sindrome metabolica e delle sue componenti nelle donne con e senza recidiva anatomica di POP dopo chirurgia primaria per via vaginale
- valutare la presenza di fattori di rischio addizionali per recidiva del POP dopo chirurgia

2.2 MATERIALI E METODI

Il seguente studio è stato effettuato in accordo con la Dichiarazione di Helsinki della World Medical Association. I dati utilizzati per il presente studio sono stati raccolti nell'ambito di protocolli di ricerca per i quali è stata ottenuta l'approvazione da parte del Comitato Etico dell'Azienda Ospedaliero – Universitaria di Bologna, Policlinico S.Orsola-Malpighi. A ciascun soggetto è stata proposta la partecipazione al presente studio in sede di visita ambulatoriale di controllo abitualmente prevista secondo la pratica clinica corrente nel follow-up post-operatorio.

Criteri di inclusione

Sono state arruolate 153 donne consecutive, sottoposte a chirurgia elettiva per il trattamento per via vaginale del prolasso degli organi pelvici presso l'U.O. di Ginecologia e Fisiopatologia della Riproduzione Umana.

Sono state incluse:

- pazienti in menopausa da almeno 12 mesi e non in terapia ormonale sostitutiva al momento dell'arruolamento.
- Pazienti sottoposte a trattamento chirurgico primario fasciale per trattamento del POP comprensivo di colpoisterectomia con colposospensione ai legamenti uterosacrali con tecnica di McCall o di McCall modificata oppure ai legamenti sacrospinosi secondo Richter
- Pazienti che presentavano un follow-up minimo di 12 mesi dopo chirurgia vaginale

Disegno dello studio

Sono stati raccolti dalle cartelle cliniche i dati ottenuti in sede pre-chirurgica comprensivi di

- Dati demografici ed anamnestici: età, fumo, comorbidità, farmacoterapia, numero di gravidanze e modalità dei parti, peso dei neonati, età alla menopausa, uso di terapie ormonali della menopausa;
- Dati antropometrici: peso, altezza, BMI (kg/m^2), circonferenza vita e fianchi e pressione arteriosa misurate secondo le procedure standardizzate
- Stadio del prolasso degli organi pelvici secondo il sistema POP-Q

- Presenza di sintomi dovuti al prolasso o di sintomi urinari, in particolare di incontinenza urinaria da sforzo (IUS) o da urgenza (OAB)
- Dati di laboratorio di routine, previsti secondo la normale pratica clinica ed effettuati a digiuno da 12 ore nei 3 mesi antecedenti la chirurgia per prolasso genitale: glicemia, colesterolo totale, colesterolo HDL, trigliceridi (TG).

Le pazienti, come per normale iter, sono state seguite nel post-operatorio con visite periodiche a 1, 6, 12, 24 e 36 mesi. In ciascuna visita è stato valutato:

- Stadio del prolasso degli organi pelvici secondo il sistema POP-Q
- L'eventuale comparsa di recidiva anatomica di POP definita come stadio \geq 2 sec. POP-Q
- Presenza di sintomi dovuti al prolasso o di sintomi urinari, in particolare di incontinenza urinaria da sforzo (IUS) o da urgenza (OAB)

Analisi dei dati

La popolazione in esame è stata divisa in 2 gruppi in funzione della presenza o meno di recidiva anatomica di POP:

- o **R0**, donne senza segni di recidiva anatomica di POP all'esame obiettivo ginecologico
- o **R1**, donne con segni di recidiva anatomica di POP all'esame obiettivo ginecologico

Strumenti statistici

Una *sample size* di 142 donne è stata calcolata per ottenere una potenza del 80% con i seguenti presupposti: prevalenza del 30% della SM in donne postmenopausali con POP in una nostra precedente coorte[40], precisione del 5% e CI del 95% 5% di probabilità di errore di tipo I. I dati raccolti sono stati riportati sulla Scheda Raccolta Dati (CRF) e quindi in un database elettronico consono all'elaborazione dei dati attraverso programma SPSS e Microsoft Excel. Tutti i dati continui sono espressi come media e deviazione standard della media, mentre i dati categorici sono stati espressi come frequenza e percentuale. Il test di Kolgomorov-Smirnov è stato utilizzato per valutare la normalità delle distribuzioni. Se i dati erano normalmente distribuiti, è stato utilizzato il test t di Student parametrico per valutare le differenze tra due gruppi. In caso contrario,

è stato utilizzato il test U di Mann–Whitney. Il test χ^2 non parametrico di Pearson o il test χ^2 non parametrico di Fisher è stato utilizzato per indagare le relazioni tra le variabili categoriche. Nella valutazione dei fattori di rischio per la recidiva del POP è stata impiegata una curva di regressione logistica con calcolo degli odds ratio e degli intervalli di confidenza al 95%. I valori di $p \leq 0,05$ sono stati ritenuti statisticamente significativi. L'analisi statistica è stata eseguita utilizzando Statistical Package per il software Social Sciences, versione 23.0 (SPSS Inc.).

3. RISULTATI

Nel presente studio sono state arruolate 153 donne di cui 12 presentavano dati di follow-up incompleti, pertanto le pazienti inserite nell'analisi statistica sono 141. Tutte le pazienti incluse sono caucasiche, in menopausa (almeno dodici mesi dall'ultima mestruazione) non stavano effettuando una terapia ormonale sostitutiva al momento dell'arruolamento nello studio.

Nella *tabella numero 1*, sono descritte le principali caratteristiche demografiche e cliniche del campione reclutato. L'età media al momento della chirurgia era di 63.1 ± 9.6 anni. La maggior parte delle pazienti alla valutazione pre-chirurgica presentava un prolasso di stadio III sec. la stadiazione POP-Q (58.2%, $n=82/141$), mentre le rimanenti avevano un quadro compatibile con un II stadio (31.9%, $n=45/141$) e IV stadio (9.9%, $n=14/141$).

Tutte le pazienti sono state sottoposte a chirurgia fasciale (senza uso di *mesh*) con colpoisterectomia per via vaginale, cistopessi, plastica vaginale anteriore; in tutte le donne è stata eseguita la colposospensione (ai legamenti uterosacrali mediante tecnica di McCall o di McCall modificata nel 58.2% delle donne [$n=82/141$] e ai legamenti sacrospinosi nel 41.8% dei casi [$n=59/141$]). La rettropessi con plastica vaginale posteriore è stata eseguita nel 77.2% dei casi ($n=109/141$).

In *tabella 2* sono rappresentate le caratteristiche metaboliche del campione in studio. Il campione in studio valutato in toto presentava un BMI nel range del

sovrappeso (26.3 ± 3.8 kg/m²) ed una ipercolesterolemia (colesterolo totale 222.8 ± 40.2 mg/dL).

Le pazienti dopo la chirurgia sono state monitorate nel tempo come previsto dalla normale pratica clinica e il tempo medio di follow-up è stato di 21.1 ± 9.3 mesi (range: 12-36 mesi). Nel corso dell'osservazione 4 donne hanno presentato sintomi di *bulging* genitale (2.8%); 31 donne hanno presentato una recidiva anatomica (ovvero uno stadio di prolasso uguale o superiore al II stadio sec. POP-Q) alla visita ginecologica di controllo (21.9%). La percentuale di donne sintomatiche per prolasso nel gruppo delle donne con recidiva anatomica era pari al 12.9% (n=4/31). Nessuna paziente ha necessitato di re-intervento per la recidiva di prolasso né per complicanze correlate alla chirurgia.

In *tabella 3*, sono descritte e confrontate le caratteristiche del gruppo di donne con recidiva anatomica e non (R1 vs R0): la prevalenza di incontinenza urinaria da urgenza al momento della valutazione pre-chirurgica risultava maggiore nelle pazienti del gruppo R1 ($p=0.0005$). Come si evince dai dati raccolti, i gruppi sono risultati peraltro omogenei per quanto riguarda i fattori di rischio noti o presunti per la recidiva del POP ed in particolare per: parità, modalità di parto, età alla menopausa, pregressa terapia ormonale della menopausa, fumo (attuale) e stipsi.

In *tabella 4*, sono descritte le principali caratteristiche metaboliche dei gruppi R0 e R1: la glicemia a digiuno presentava valori mediamente più alti nel gruppo R1 ($p=0.002$) mentre il colesterolo HDL risultava più basso nel gruppo R1 (pur mantenendosi nel range di normalità). L'indice di massa corporea è risultato simile e nel range del sovrappeso per entrambi i gruppi in analisi.

In *tabella 5*, è riportata la prevalenza della sindrome metabolica e delle sue componenti nei due gruppi R1 e R0. La prevalenza della sindrome metabolica è risultata maggiore nel gruppo R1, ma non in modo statisticamente significativo. Per quanto riguarda le componenti della SM, nel gruppo R1, rispetto a R0, la prevalenza di donne di ipertrigliceridemia (≥ 150 mg/dL o trattamento

farmacologico in corso) o con glicemia a digiuno ≥ 100 mg/dL (o trattamento farmacologico in corso) è risultata maggiore ($p= 0.035$ e $p=0.030$, rispettivamente).

Come mostrato in *tabella 6*, la presenza di una circonferenza vita ≥ 88 cm e di alterati valori glicemici (≥ 100 mg/dL o terapia ipoglicemizzante) alla valutazione prechirurgica sono gli unici fattori di rischio significativo per la recidiva ($p=0.031$, OR 3.2, 1.3 – 14.1 95% CI e $p=0.028$, OR 2.9, 1.5 – 14.3 95% CI, rispettivamente). Uno stadio più avanzato di prolasso era associato ad un maggiore rischio di recidiva di prolasso con OR 2.0 (0.7 – 3.6 95% CI) con $p=0.004$. La presenza di stipsi presentava un OR di 2.8 (0.7–11.5 95% CI) ma con una $p=0.145$.

4. DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

La chirurgia pelvica ricostruttiva è ancora una sfida per uroginecologi e ginecologi a causa dell'alto tasso di recidiva del prolasso genitale nonostante i continui miglioramenti delle tecniche chirurgiche. Nella nostra casistica il tasso di recidiva anatomica di prolasso genitale si colloca nella fascia più bassa delle percentuali riportate in letteratura, con una bassissima probabilità che la paziente presenti sintomi come bulging genitale nel medio termine dopo la chirurgia primaria.

Ad oggi, si sa poco sui fattori di rischio per la recidiva di POP; di conseguenza, è difficile fornire delle previsioni di successo alla paziente ed identificare quelle donne che trarrebbero beneficio da un trattamento chirurgico più aggressivo.

In questo studio osservazionale basato su dati raccolti in modo prospettico è stata confrontata la prevalenza della sindrome metabolica e dei suoi elementi costituenti nelle donne con recidiva o meno di prolasso genitale dopo chirurgia vaginale primaria fasciale. La prevalenza della sindrome metabolica è risultata maggiore nel gruppo di donne con recidiva, ma non in modo statisticamente significativo. Il riscontro di valori di trigliceridi o glicemia elevati è risultato maggiore nelle donne con recidiva di prolasso. Nell'analisi degli *odds ratio*, l'aver un prolasso avanzato nel preoperatorio, una circonferenza vita patologica

o l'iperglicemia erano fattori di rischio significativi per la comparsa di una recidiva di POP.

Negli anni si è tentato di valutare se i fattori di rischio tradizionali per POP primario fossero anche fattori di rischio per la recidiva di POP. Come confermato nella nostra casistica, è dato noto da anni che lo stadio pre-chirurgico è un predittore di recidiva, infatti maggiore è la severità dello stadio prechirurgico maggiore è il rischio di POP recidivante.[26,41] Recentemente in una casistica piuttosto ampia di 519 donne Manodoro *et al.* ha confermato che lo stadio del POP primario preoperatorio uguale o superiore al terzo stadio è un fattore di rischio significativo per la ricorrenza globale nei comparti trattati e non.[25] Oltre a questo fattore di rischio consolidato, tale studio aveva identificato nell'obesità, nella premenopausa, e nella mancanza di riparazione multi-compartimentale dei fattori di rischio aggiuntivi per la recidiva.

Nella nostra casistica i fattori di rischio per la recidiva indicati da Manodoro *et al.* non sono stati confermati. Tale risultato può essere imputabile all'omogeneità del nostro campione in termini sia di stato menopausale (criterio di inclusione) sia di riparazione multicompartimento (stata eseguita in tutte le pazienti a livello del comparto anteriore e nel 77% dei casi nel comparto posteriore). Inoltre, l'indice di massa corporea è risultato omogeneo e nel range del sovrappeso in entrambi i gruppi. D'altro canto, in precedenza, molti altri studi avevano fallito nel tentativo di dimostrare l'associazione tra recidiva di prolasso ed obesità.[24,42] Mentre recentemente, Rappa e Saccone hanno dimostrato un tasso significativamente più alto di recidiva anteriore nelle donne in sovrappeso/obese rispetto alle normopeso.[43]

L'associazione l'obesità al POP primario fa da sempre perno sulla teoria dell'incremento della pressione endoaddominale con conseguente stress cronico sul pavimento pelvico. Nella nostra casistica, il BMI non è associato ad aumentato rischio di recidiva, mentre avere una circonferenza vita uguale o superiore ad 88 cm è correlato alla recidiva sottendendo un potenziale ruolo dell'adipe viscerale.

Ad oggi, il presente studio è il primo ad analizzare l'associazione della sindrome metabolica e delle sue componenti alla recidiva di POP dopo chirurgia primaria per via vaginale. In precedenza abbiamo dimostrato come alcuni fattori di rischio

metabolico come l'iperglicemia, l'ipertrigliceridemia e la riduzione del colesterolo HDL siano significativamente più frequenti nelle donne con prolasso rispetto ai controlli e correlino con una maggiore severità del prolasso.[40]

Similmente Rogowski et *al.* aveva sottolineato l'associazione tra severità del prolasso e la sindrome metabolica ed in particolare con l'ipertrigliceridemia, mentre Kim et *al.* aveva associato la sindrome metabolica, l'ipertrigliceridemia e l'aumentata circonferenza vita con una maggiore severità dei sintomi di *bulging* genitale.[38,39] Anche altre disfunzioni del pavimento pelvico (LUTS) erano state associate ad alterazioni metaboliche, come all'ipertensione arteriosa, all'iperlipidemia e al diabete mellito.[35–37]

E' ipotizzabile che le alterazioni metaboliche possano associarsi ad un incrementato rischio di recidiva attraverso meccanismi diversi ma non mutualmente esclusivi. In particolare potrebbero essere le alterazioni microvascolari secondarie alla disfunzione endoteliale e all'aterosclerosi tipiche della sindrome metabolica e lo stato di infiammazione cronica a rendere anomalo e non efficace il processo cicatriziale post-chirurgico associandosi inoltre ad un rimodellamento sfavorevole delle fibre muscolari.[34,44,45] Similmente il diabete può contribuire alla recidiva del POP attraverso un meccanismo di danno vascolare- Studi preliminari su mucosa vaginale di donne diabetiche hanno dimostrato un'aumentata densità di micro-vasi morfologicamente disgregati nella lamina propria, potenzialmente associati ad uno sfavorevole rimodellamento delle strutture.[46]

Per quanto concerne invece l'iper-trigliceridemia, persistentemente associata alle prolasso primario e ricorrente nella letteratura ad oggi disponibile, il suo coinvolgimento nella genesi dei POP non è ancora chiaro. Recentemente, alcuni polimorfismi del *peroxisome proliferator-activated receptor (PPARgamma-2)* e del recettore beta-3-adrenergico (*ADRB3*) sono stati associati alla co-presenza di elevati livelli di trigliceridi e a malattie del tessuto connettivo.[47] Tuttavia sono sicuramente necessari ulteriori studi preclinici e clinici per meglio indagare la relazione tra iper-trigliceridemia e POP.

E' necessario riconoscere la presenza di alcuni limiti di questo studio. Il campione di donne studiate proviene da un unico centro e potrebbero non

rappresentare la popolazione generale. Lo studio non permette di definire in modo univoco un rapporto causa-effetto tra i fattori metabolici e la recidiva del prolasso degli organi pelvici. Ulteriori studi su campioni più ampi sono necessari anche per valutare se la correzione del profilo metabolico mediante aggiustamenti dello stile di vita o terapie mirate possa ridurre il rischio di recidiva del POP.

In conclusione, il nostro studio suggerisce che alcuni fattori di rischio metabolici, ed in particolare l'alterazione del profilo glucidico e l'aumentata circonferenza vita sembrano essere associati a maggiore rischio di recidiva di POP dopo un primo trattamento chirurgico fasciale per via vaginale. Tali risultati confermano che la cura della donna con disfunzioni del pavimento pelvico dovrebbe includere anche il miglioramento dello stile di vita e del quadro metabolico. Visto l'importante impatto del POP sulla salute della donna è auspicabile che la ricerca nel futuro valuti se il miglioramento del profilo metabolico è in grado di ridurre il rischio di POP primario o recidivante dopo chirurgia correttiva.

5. TABELLE

Tabella 1. Caratteristiche demografiche e cliniche della popolazione in studio.

	(n=141)
Età (anni; media±SD)	63.1±9.6
Gravidanze a termine (media±SD)	1.6±0.8
Parti vaginali (media±SD)	1.5±0.6
Età alla menopausa (anni; media±SD)	50.8±3.7
Pregressa TOM n (%)	42/141 (29.8)
Fumatrici n (%)	10/141 (7.1)
Stipsi n (%)	32/141 (22.7)
SUI n (%)	33/141 (23.4)
OAB n (%)	33/141 (23.4)

BMI, Body Mass Index; SUI, Stress Urinary Incontinence; OAB, Overactive Bladder Syndrome; TOM, terapia ormonale della menopausa.

Tabella 2. Caratteristiche metaboliche della popolazione in studio.

	(n=141)
Circ. vita (cm)	82.3±15.1
BMI (kg/m ² ; media±SD)	26.3±3.8
TG (mg/dL)	107.8±47.2
Cole. tot. (mg/dL)	222.8±40.2
HDL (mg/dL)	60.1±11.9
Glicemia a digiuno (mg/dL)	92.8±13.4
HOMA-IR	1.9±1.2
PAS (mmHg)	124.1±16.2
PAD (mmHg)	73.9±8.9

Tutti i dati sono espressi come media±deviazione standard. *WHR*, waist-hip ratio; *HDL*, high density lipoprotein cholesterol; *TG*, triglyceridi sierici, *HOMA-IR*, homeostasis model assessment for fasting insulin resistance; *PAS*, pressione arteriosa sistolica; *PAD*, pressione arteriosa diastolica

Tabella 3. Caratteristiche cliniche e demografiche al momento della valutazione prechirurgica della popolazione in studio con recidiva o meno di prolasso genitale al follow-up.

	R1 (n=31)	R0 (n=110)	p-value
Età (anni; media±SD)	59.9±12.5	63.9±8.5	0.065
Gravidanze a termine (media±SD)	1.5±0.7	1.6±0.6	0.431
Parti vaginali (media±SD)	1.5±0.6	1.5±0.5	1.000
Età alla menopausa (anni; media±SD)	50.1±4.8	50.9±6.1	0.502
Pregressa TOM n (%)	6/31 (19.4)	36/110 (32.7)	0.185
Fumatrici n (%)	2/31 (6.5)	8/110 (7.3)	1.000
Stipsi n (%)	7/31 (22.6)	25/110 (22.7)	1.000
SUI n (%)	9/31 (29.0)	24/110 (21.8)	0.472
OAB n (%)	15/131 (48.4)	18/110(16.4)	0.0005
Tempo di follow-up (mesi)	21.3±8.4	21.1±9.4	0.915

R1, donne con recidiva anatomica; R0, donne senza recidiva anatomica; BMI, Body Mass Index; SUI, Stress Urinary Incontinence; OAB, Overactive Bladder Syndrome; TOM, terapia ormonale della menopausa.

Tabella 4. Caratteristiche metaboliche della popolazione in studio: R0 vs R1.

	R1 (n=31)	R0 (n=110)	p-value
Circ. vita (cm)	83.4±15.8	82.0±15.1	0.654
BMI (kg/m ² ; media±SD)	26.5±4.3	26.2±3.6	0.695
TG (mg/dL)	112.1±52.0	97.5±47.2	0.139
Cole. tot. (mg/dL)	211.7±40.5	227.8±39.9	0.051
HDL (mg/dL)	56.8±7.7	62.2±12.8	0.027
Glicemia a digiuno (mg/dL)	97.1±18.7	88.9±10.3	0.002
HOMA-IR	2.1±1.3	1.7±1.2	0.110
PAS (mmHg)	125.0±15.9	123.8±16.5	0.719
PAD (mmHg)	75.6±11.2	73.4±8.1	0.224

R1, donne con recidiva anatomica; R0, donne senza recidiva anatomica; WHR, waist-hip ratio; HDL, high densitylipoproteincholesterol; TG, trigliceridi sierici, HOMA-IR, homeostasis model assessment for fastinginsulinresistance; PAS, pressione arteriosa sistolica; PAD, pressione arteriosa diastolica. Tutti i dati sono espressi come media ± deviazione standard.

Tabella 5. Sindrome metabolica e sue componenti nella popolazione in studio: R0 vs R1.

	R0 (n=31)	R1 (n=110)	p-value
Circonferenza vita ≥ 88 cm n (%)	12/31 (38.7)	27/110 (24.5)	0.171
Trigliceridi sierici aumentati ≥ 150 mg/dL * n (%)	8/31 (25.8)	11/110 (10.0)	0.035
HDL < 50 mg/dL * n (%)	7/31 (22.5)	21/110 (19.1)	0.134
Glicemia a digiuno ≥ 100 mg/dL * n (%)	10/31 (32.3)	15/110 (14.5)	0.030
Pressione ≥ 130/85 mmHg * n (%)	16/31 (51.6)	45/110 (40.9)	0.311
Sindrome metabolica n (%)	8/31 (25.8)	14/110 (12.7)	0.094

* oppure trattamento specifico; *HDL*, *high density lipoprotein*.

Tabella 6. Fattori di rischio metabolici e non associati alla recidiva di prolasso genitale.

Fattore di Rischio	OR	95% CI	p-value
Circonferenza vita ≥ 88 cm	3.2	1.3-14.1	0.031
Trigliceridi sierici aumentati ≥ 150 mg/dL *	1.9	0.4-9.4	0.394
HDL < 50 mg/dL *	1.2	0.2-5.6	0.855
Glicemia a digiuno ≥ 100 mg/dL *	2.9	1.5-14.3	0.028
Pressione arteriosa $\geq 130/85$ mmHg *	0.7	0.2-2.6	0.678
Sindrome metabolica	0.9	0.4-2.3	1.069
Fumo	0.5	0.2-3.3	0.495
Tecnica di colposospensione	0.4	0.3-1.3	0.148
Stipsi	2.8	0.7-11.5	0.145
Anamnesi di ernie	0.5	0.2-3.8	0.600
BMI	1.1	0.9-1.2	0.322
Età	0.9	0.8-1.0	0.127
Età alla menopausa	1.0	0.8-1.1	0.655
Stadio prechirurgico	2.0	0.7-3.6	0.004

6. REFERENZE

- [1] Jelovsek JE, Maher C, Barber MD. Pelvic organ prolapse. *Lancet Lond Engl* 2007;369:1027–38. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)60462-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60462-0).
- [2] Bump RC, Mattiasson A, Bø K, Brubaker LP, DeLancey JO, Klarskov P, et al. The standardization of terminology of female pelvic organ prolapse and pelvic floor dysfunction. *Am J Obstet Gynecol* 1996;175:10–7.
- [3] Olsen AL, Smith VJ, Bergstrom JO, Colling JC, Clark AL. Epidemiology of surgically managed pelvic organ prolapse and urinary incontinence. *Obstet Gynecol* 1997;89:501–6. [https://doi.org/10.1016/S0029-7844\(97\)00058-6](https://doi.org/10.1016/S0029-7844(97)00058-6).
- [4] Smith FJ, Holman CDJ, Moorin RE, Tsokos N. Lifetime risk of undergoing surgery for pelvic organ prolapse. *Obstet Gynecol* 2010;116:1096–100. <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e3181f73729>.
- [5] Swift SE. The distribution of pelvic organ support in a population of female subjects seen for routine gynecologic health care. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:277–85. <https://doi.org/10.1067/mob.2000.107583>.
- [6] Samuelsson EC, Victor FT, Tibblin G, Svärdsudd KF. Signs of genital prolapse in a Swedish population of women 20 to 59 years of age and possible related factors. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:299–305.
- [7] Hendrix SL, Clark A, Nygaard I, Aragaki A, Barnabei V, McTiernan A. Pelvic organ prolapse in the Women’s Health Initiative: gravity and gravidity. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186:1160–6.
- [8] Jones KA, Shepherd JP, Oliphant SS, Wang L, Bunker CH, Lowder JL. Trends in inpatient prolapse procedures in the United States, 1979-2006. *Am J Obstet Gynecol* 2010;202:501.e1-7. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2010.01.017>.
- [9] Wu JM, Hundley AF, Fulton RG, Myers ER. Forecasting the prevalence of pelvic floor disorders in U.S. Women: 2010 to 2050. *Obstet Gynecol* 2009;114:1278–83. <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e3181c2ce96>.
- [10] Delancey JOL, Kane Low L, Miller JM, Patel DA, Tumbarello JA. Graphic integration of causal factors of pelvic floor disorders: an integrated life

span model. *Am J Obstet Gynecol* 2008;199:610.e1-5. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2008.04.001>.

[11] Whitcomb EL, Rortveit G, Brown JS, Creasman JM, Thom DH, Van Den Eeden SK, et al. Racial differences in pelvic organ prolapse. *Obstet Gynecol* 2009;114:1271–7. <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e3181bf9cc8>.

[12] Persu C, Chapple CR, Cauni V, Gutue S, Geavlete P. Pelvic Organ Prolapse Quantification System (POP-Q) - a new era in pelvic prolapse staging. *J Med Life* 2011;4:75–81.

[13] Committee on Practice Bulletins—Gynecology and the American Urogynecologic Society. Practice Bulletin No. 176: Pelvic Organ Prolapse. *Obstet Gynecol* 2017;129:e56–72. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000002016>.

[14] Hall AF, Theofrastous JP, Cundiff GW, Harris RL, Hamilton LF, Swift SE, et al. Interobserver and intraobserver reliability of the proposed International Continence Society, Society of Gynecologic Surgeons, and American Urogynecologic Society pelvic organ prolapse classification system. *Am J Obstet Gynecol* 1996;175:1467–70; discussion 1470-1471.

[15] Culligan PJ. Nonsurgical management of pelvic organ prolapse. *Obstet Gynecol* 2012;119:852–60. <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e31824c0806>.

[16] Sze EH, Karram MM. Transvaginal repair of vault prolapse: a review. *Obstet Gynecol* 1997;89:466–75. [https://doi.org/10.1016/S0029-7844\(96\)00337-7](https://doi.org/10.1016/S0029-7844(96)00337-7).

[17] Aigmueller T, Dungal A, Hinterholzer S, Geiss I, Riss P. An estimation of the frequency of surgery for posthysterectomy vault prolapse. *Int Urogynecology J* 2010;21:299–302. <https://doi.org/10.1007/s00192-009-1033-4>.

[18] Altman D, Falconer C, Cnattingius S, Granath F. Pelvic organ prolapse surgery following hysterectomy on benign indications. *Am J Obstet Gynecol* 2008;198:572.e1-6. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2008.01.012>.

[19] DeLancey JOL, Kearney R, Chou Q, Speights S, Binno S. The appearance of levator ani muscle abnormalities in magnetic resonance images after vaginal delivery. *Obstet Gynecol* 2003;101:46–53.

[20] Kong MK, Bai SW. Surgical treatments for vaginal apical prolapse. *Obstet Gynecol Sci* 2016;59:253–60. <https://doi.org/10.5468/ogs.2016.59.4.253>.

- [21] McCALL ML. Posterior culdeplasty; surgical correction of enterocele during vaginal hysterectomy; a preliminary report. *Obstet Gynecol* 1957;10:595–602.
- [22] Colombo M, Milani R. Sacrospinous ligament fixation and modified McCall culdoplasty during vaginal hysterectomy for advanced uterovaginal prolapse. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179:13–20.
- [23] Morley GW, DeLancey JO. Sacrospinous ligament fixation for eversion of the vagina. *Am J Obstet Gynecol* 1988;158:872–81.
- [24] Salvatore S, Siesto G, Serati M. Risk factors for recurrence of genital prolapse. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2010;22:420–4. <https://doi.org/10.1097/GCO.0b013e32833e4974>.
- [25] Manodoro S, Frigerio M, Cola A, Spelzini F, Milani R. Risk factors for recurrence after hysterectomy plus native-tissue repair as primary treatment for genital prolapse. *Int Urogynecology J* 2018;29:145–51. <https://doi.org/10.1007/s00192-017-3448-7>.
- [26] Whiteside JL, Weber AM, Meyn LA, Walters MD. Risk factors for prolapse recurrence after vaginal repair. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:1533–8. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2004.06.109>.
- [27] Shull BL, Bachofen C, Coates KW, Kuehl TJ. A transvaginal approach to repair of apical and other associated sites of pelvic organ prolapse with uterosacral ligaments. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:1365–73; discussion 1373–1374. <https://doi.org/10.1067/mob.2000.110910>.
- [28] Salvatore S, Athanasiou S, Digesu GA, Soligo M, Sotiropoulou M, Serati M, et al. Identification of risk factors for genital prolapse recurrence. *Neurourol Urodyn* 2009;28:301–4. <https://doi.org/10.1002/nau.20639>.
- [29] Clark AL, Gregory T, Smith VJ, Edwards R. Epidemiologic evaluation of reoperation for surgically treated pelvic organ prolapse and urinary incontinence. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189:1261–7.
- [30] Schachar JS, Devakumar H, Martin L, Farag S, Hurtado EA, Davila GW. Pelvic floor muscle weakness: a risk factor for anterior vaginal wall prolapse recurrence. *Int Urogynecology J* 2018;29:1661–7. <https://doi.org/10.1007/s00192-018-3626-2>.
- [31] Maggi S, Noale M, Zambon A, Limongi F, Romanato G, Crepaldi G, et al. Validity of the ATP III diagnostic criteria for the metabolic syndrome in an

- elderly Italian Caucasian population: the Italian Longitudinal Study on Aging. *Atherosclerosis* 2008;197:877–82. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2007.08.002>.
- [32] Alberti KGMM, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009;120:1640–5. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192644>.
- [33] Alberti KGMM, Zimmet P, Shaw J, IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome--a new worldwide definition. *Lancet Lond Engl* 2005;366:1059–62. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67402-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67402-8).
- [34] Collins KH, Herzog W, MacDonald GZ, Reimer RA, Rios JL, Smith IC, et al. Obesity, Metabolic Syndrome, and Musculoskeletal Disease: Common Inflammatory Pathways Suggest a Central Role for Loss of Muscle Integrity. *Front Physiol* 2018;9. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.00112>.
- [35] Brown JS, Vittinghoff E, Lin F, Nyberg LM, Kusek JW, Kanaya AM. Prevalence and risk factors for urinary incontinence in women with type 2 diabetes and impaired fasting glucose: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2001-2002. *Diabetes Care* 2006;29:1307–12. <https://doi.org/10.2337/dc05-2463>.
- [36] Danforth KN, Townsend MK, Curhan GC, Resnick NM, Grodstein F. Type 2 diabetes mellitus and risk of stress, urge and mixed urinary incontinence. *J Urol* 2009;181:193–7. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2008.09.007>.
- [37] Ponholzer A, Temml C, Wehrberger C, Marszalek M, Madersbacher S. The association between vascular risk factors and lower urinary tract symptoms in both sexes. *Eur Urol* 2006;50:581–6. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2006.01.031>.
- [38] Kim YH, Kim JJ, Kim SM, Choi Y, Jeon MJ. Association between metabolic syndrome and pelvic floor dysfunction in middle-aged to older Korean women. *Am J Obstet Gynecol* 2011;205:71.e1-71.e8. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2011.02.047>.

- [39] Rogowski A, Bienkowski P, Tarwacki D, Dziech E, Samochowiec J, Jerzak M, et al. Association between metabolic syndrome and pelvic organ prolapse severity. *Int Urogynecology J* 2015;26:563–8. <https://doi.org/10.1007/s00192-014-2468-9>.
- [40] Gava G, Alvisi S, Mancini I, Seracchioli R, Meriggiola MC. Prevalence of metabolic syndrome and its components in women with and without pelvic organ prolapse and its association with prolapse severity according to the Pelvic Organ Prolapse Quantification system. *Int Urogynecology J* 2019;30:1911–7. <https://doi.org/10.1007/s00192-018-3840-y>.
- [41] Vergeldt TFM, Weemhoff M, IntHout J, Kluivers KB. Risk factors for pelvic organ prolapse and its recurrence: a systematic review. *Int Urogynecology J* 2015;26:1559–73. <https://doi.org/10.1007/s00192-015-2695-8>.
- [42] Diez-Itza I, Aizpitarte I, Becerro A. Risk factors for the recurrence of pelvic organ prolapse after vaginal surgery: a review at 5 years after surgery. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2007;18:1317–24. <https://doi.org/10.1007/s00192-007-0321-0>.
- [43] Rappa C, Saccone G. Recurrence of vaginal prolapse after total vaginal hysterectomy with concurrent vaginal uterosacral ligament suspension: comparison between normal-weight and overweight women. *Am J Obstet Gynecol* 2016;215:601.e1-601.e4. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2016.06.022>.
- [44] Tilley BJ, Cook JL, Docking SI, Gaida JE. Is higher serum cholesterol associated with altered tendon structure or tendon pain? A systematic review. *Br J Sports Med* 2015;49:1504–9. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2015-095100>.
- [45] Lucero D, López GI, Gorzalczy S, Duarte M, González Ballerga E, Sordá J, et al. Alterations in triglyceride rich lipoproteins are related to endothelial dysfunction in metabolic syndrome. *Clin Biochem* 2016;49:932–5. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2016.04.016>.
- [46] Baldassarre M, Alvisi S, Berra M, Martelli V, Farina A, Righi A, et al. Changes in Vaginal Physiology of Menopausal Women with Type 2 Diabetes. *J Sex Med* 2015;12:1346–55. <https://doi.org/10.1111/jsm.12906>.
- [47] Grygiel-Górniak B, Ziółkowska-Suchanek I, Kaczmarek E, Mosor M, Nowak J, Puszczewicz M. PPARgamma-2 and ADRB3 polymorphisms in connective tissue diseases and lipid disorders. *Clin Interv Aging* 2018;Volume 13:463–72. <https://doi.org/10.2147/CIA.S157186>.