

Pavimento pelvico, menopausa e invecchiamento

Eleonora Russo, Tommaso Simoncini

DEPARTMENT OF CLINICAL AND EXPERIMENTAL MEDICINE, UNIVERSITY OF PISA

ABSTRACT

{ITA} Il pavimento pelvico femminile costituisce una complessa unità funzionale il cui ruolo va oltre il solo supporto degli organi pelvici. Le disfunzioni del pavimento pelvico coinvolgono funzioni come la minzione, la defecazione, la sfera sessuale, con importante impatto sulla qualità di vita della donna. Il pavimento pelvico va incontro ad una serie di cambiamenti adattativi durante la vita strettamente connessi con le modificazioni strutturali ed endocrine legate ad eventi come la gravidanza, il parto, la transizione menopausale. Molte delle ripercussioni cliniche di questi cambiamenti si manifestano tipicamente dopo la menopausa. Questo lavoro riassume i principali aspetti fisiopatologici e clinici delle modificazioni del pavimento pelvico femminile durante l'età adulta e anziana della donna.

{ENG} Female pelvic floor is a complex functional unit involved in multiple functions that extend beyond the sole support of pelvic organs. Pelvic floor dysfunction globally affects micturition, defecation and sexual activity. Different than in males, the female pelvic floor undergoes a number of adaptive changes related to life and endocrine events. Most of the clinical manifestations of these changes become apparent after menopause and throughout ageing in women. This review article summarizes the key aspects of the pathophysiology and the clinics of the modifications of the pelvic floor in women through midlife and beyond.

INTRODUZIONE

Le disfunzioni del pavimento pelvico femminile costituiscono una vasta e attuale problematica che comprende alterazioni della minzione, della defecazione, dell'attività sessuale con notevole compromissione della qualità di vita delle pazienti che ne sono affette. Il prolasso degli organi pelvici (POP), l'incontinenza urinaria (IU), la sindrome da ostruita defecazione (ODS), le disfunzioni della funzione sessuale, il dolore pelvico sono solo alcune delle possibili manifestazioni legate ad una alterazione anatomico-funzionale di una complessa unità la cui incidenza aumenta con l'età e con le alterazioni endocrine legate alla menopausa.

PROLASSO DEGLI ORGANI PELVICI (POP)

Secondo le definizioni dell'International Urogynecological Association (IUGA) e della International Continence Society (ICS) per prolasso genitale si intende "ogni discesa di uno o più distretti tra parete vaginale anteriore, parete vaginale posteriore, utero o cervice e volta vaginale (dopo isterectomia)" [1]. Il prolasso della parete vaginale anteriore coinvolge la vescica (cistocoele) e spesso si associa ad una ipermobilità della giunzione uretro-vescicale (cistourethrocele). Nel prolasso della parete vaginale posteriore possono essere coinvolti retto (rettocele), piccolo intestino (enterocoele) o sigma-colon (sigmoidocoele). Il prolasso del segmento apicale è generalmente legato ad un parziale o totale distacco dell'apice della vagina o della cervice con prolasso del cul de sac peritoneale attraverso cui possono erniare anse di piccolo intestino (enterocoele da pulsione o da trazione).

Il prolasso degli organi pelvici attraverso la vagina (vescica, uretra, utero, piccolo intestino, retto) si associa a sintomi come difficoltà urinarie (stress incontinenza, urge incontinenza, disuria, senso di incompleto svuotamento vescicale, infezioni urinarie ricorrenti), alterazioni defecatorie (ODS), senso di peso perineale, 'bulge' vaginale.

Stime epidemiologiche indicano che circa il 50% delle donne che hanno partorito presenta nella propria vita un qualche grado di prolasso genitale, ma solo il 10-20% di queste necessita di trattamento. Il prolasso genitale clinicamente sintomatico interessa circa il 31.8% delle donne in post-menopausa, di queste circa l'11% va incontro a chirurgia ricostruttiva del pavimento pelvico e il 30% subisce più di un intervento chirurgico per prolasso [2].

Fattori predisponenti al prolasso includono il danno a strutture neuro-vascolari, connettivali e muscolari dei tessuti pelvici a seguito di parto vaginale, traumi, chirurgia pelvica; condizioni di cronico aumento della pressione intraddominale come l'obesità, la costipazione cronica, l'asma oltre che fattori razziali e genetici [3, 4] (Fig. 1).

INCONTINENZA URINARIA (IU)

Nella funzione delle basse vie urinarie sono coinvolte complesse interazioni tra impulsi nervosi di controllo volontario e involontario della minzione e strutture anatomiche specializzate. Il meccanismo della minzione infatti è controllato da circuiti nervosi centrali e periferici (parasimpatico, simpatico e pudendo) che coordinano l'attività di fibre muscolari a livello

Fattori di rischio per i difetti del pavimento pelvico	
<ul style="list-style-type: none"> • Congeniti <ul style="list-style-type: none"> - Fattori genetici <ul style="list-style-type: none"> • HOKA11 • Laminin $\gamma 1$ (LAMC1) • Skeletal muscle heavy-chain polypeptide 3 (MYH3) • Myosin binding protein H (MyBP-H) • Legati alla riproduzione <ul style="list-style-type: none"> - Fattori nutrizionali - Predisposizione materno-fetale <ul style="list-style-type: none"> • Multiparità • Macrosomia fetale - Fattori ostetrici (sindrome del pudendo) <ul style="list-style-type: none"> • Secondo stadio del travaglio prolungato • Parto operativo • Presentazione deflessa • Lacerazioni perineali 	<ul style="list-style-type: none"> • Fattori correlati al deterioramento della statica pelvica <ul style="list-style-type: none"> - Età - Menopausa - Obesità e ipotono addominale - Stipsi cronica - BPCO - Diabete - Fumo di sigaretta - Corticosteroidi - Disordini della colonna vertebrale - Procedure chirurgiche sulla pelvi

fig.1

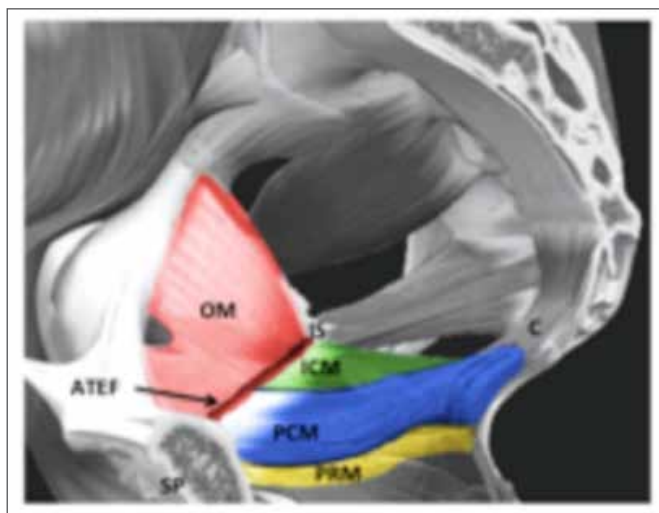


fig.2

di vescica e uretra [5].

L'incontinenza urinaria è definita come un "disturbo caratterizzato da perdita involontaria di urina". L'inquadramento e la caratterizzazione dell'incontinenza richiede non solo la distinzione tra incontinenza da stress (IUS), incontinenza da urgenza (UI) e forma mista, ma anche la quantificazione della frequenza e della severità degli episodi di incontinenza, la presenza di fattori precipitanti e l'impatto in termini di costo sociale e qualità di vita delle pazienti che ne sono affette. L'incontinenza urinaria da stress (IUS) è definita come "la perdita di urina in concomitanza con un aumento della pressione addominale, in assenza di contrazione del detrusore". L'alterazione degli elementi di supporto anatomico dell'uretra con conseguente ipermobilità uretrale e l'alterazione dei meccanismi sfinterici intrinseci dell'uretra stessa sono considerati i principali meccanismi fisiopatologici dell'incontinenza da stress. In particolare secondo la teoria di DeLancey il deficit dei sistemi di ancoraggio della fascia endopelvica all'arco tendineo e al muscolo elevatore dell'ano è alla base di un'eccessiva ipermobilità della giunzione vescico-uretrale e di un conseguente difetto di trasmissione della pressione addominale e vescicale [6].

La forma da urgenza rientra in una più ampia condizione di vescica iperattiva (Overactive bladder, OAB) caratterizzata da urgenza e frequenza minzionale, nicturia associata o meno a incontinenza da urgenza e dovuta a una iperattività del detrusore urodinamicamente accertata. La teoria integrale di Petros [7] riconduce la patogenesi sia dell'incontinenza da sforzo che della forma da urgenza ad una lassità della vagina o dei suoi legamenti di supporto, in conseguenza di un'alterazione della struttura del collagene/elastina con modificazione delle funzioni dei muscoli e del tessuto connettivo del pavimento pelvico che sono alla base dei meccanismi di chiusura e di apertura del collo vescicale e dell'uretra.

DISFUNZIONE DEFECAATORIA

La stipsi cronica è una condizione comune che compromette significativamente la qualità di vita [8]. Il rallentato transito intestinale, la defecazione dissinergica e la sindrome dell'intestino irritabile sono tutte cause primitive di stipsi cronica. La defecazione dissinergica è associata alla disfunzione del pavimento pelvico ed in particolare alla contrazione paradossa

o all'insufficiente rilassamento del muscolo elevatore dell'ano [9]. L'alterazione anatomica del pavimento pelvico del solo basso tratto intestinale (es. rettocele, intussuscezione, prolasso rettale interno o esterno) e una ridotta sensibilità rettale sono comuni negli anziani [10]. La chirurgia sul pavimento pelvico e sul perineo predispone a queste modificazioni [11]. I sintomi più comuni sono la defecazione infrequente, la presenza di feci dure, la necessità di uno sforzo per eseguire la defecazione, la sensazione di incompleto svuotamento rettale, l'ostruzione ano-rettale e la necessità di eseguire manovre digitali vaginali o perineali o compressioni addominali per completare la defecazione [12].

La stipsi cronica interessa il 16% degli adulti e il 33% degli individui sopra i 60 anni. E' più comune nel sesso femminile (F:M = 1,5:1) ed aumenta di frequenza e gravità con il processo di invecchiamento [10].

DISFUNZIONE SESSUALE E DISTURBI DEL PAVIMENTO PELVICO

Tutte le condizioni descritte sopra o sintomi associati hanno effetti devastanti sulla funzione sessuale [13, 14]. Questo può dipendere dalla presenza di dispareunia o dolore pelvico cronico per la dissinergia muscolare o per il descensus degli organi pelvici. Una compromissione della funzione sessuale può anche dipendere dalla modificazione della propria immagine corporea legata all'aspetto dei genitali con prolasso, alla perdita di urine, gas o feci associate con l'attività sessuale [15].

FUNZIONE E DISFUNZIONE DEL PAVIMENTO PELVICO ATTRAVERSO LA MENOPAUSA E L'INVECCHIAMENTO

La lassità del pavimento pelvico dipende da danni alle strutture muscolari e di supporto. Queste possono derivare dalla progressiva degradazione della componente connettivale [16], dalla denervazione pelvica [17], dalla devascularizzazione e dalle modificazioni anatomiche della pelvi [18]. Tutte queste componenti determinano un declino nella forza muscolare e predispongono ad un funzionamento dissinergico del pavimento pelvico, predisponendo al prolasso [19].

Il pavimento pelvico femminile è costituito da una serie di strutture muscolari, connettivali e fasciali ognuna fondamentale per il supporto e la funzione della pelvi. Il muscolo elevatore dell'ano costituisce il pavimento della pelvi stessa e svolge un ruolo importante nell'adattamento ai cambiamenti di postura e delle pressioni addominali (Fig. 2).

La relazione tra danno del muscolo elevatore dell'ano a seguito ad esempio del parto vaginale e il prolasso è stata dimostrata in diversi studi [20], ma non è riconducibile a tutte le forme di prolasso genitale. Il 30% delle donne con POP non presenta difetti strutturali evidenziabili alla RMN del muscolo, suggerendo che anche altri fattori contribuiscono alla patogenesi del prolasso. Nel complesso sistema del pavimento pelvico infatti una alterazione di uno degli elementi strutturali e funzionali che lo costituiscono, come l'elevatore dell'ano, determina un aumento del carico meccanico su altre strutture connettivali e muscolari che contribuisce allo sviluppo del prolasso [21].

Il tessuto connettivo del pavimento pelvico è organizzato in strutture fasciali che avvolgono i muscoli e in legamenti che connettono gli organi alla pelvi ossea [22] (Fig. 3). Durante l'evoluzione la pelvi femminile nella specie umana è andata incontro ad un aumento dimensionale significativo e a cambiamenti architetturali per consentire il parto di feti con crescente diametro della testa, e per consentire la stazione eretta. Questo ha determinato una progressiva crescita ed un conseguente indebolimento delle strutture di connessione fasciali che assicurano una parte rilevante della statica pelvica [23]. In aggiunta a questo, alterazioni qualitative e quantitative di geni legati alla sintesi del collagene possono essere implicati nella genesi del prolasso e dell'incontinenza [24, 25].

Il network vascolare è molto importante per la funzione del pavimento pelvico ed in particolare per la continenza urinaria [26]. Il plesso vascolare che circonda l'uretra determina una pressione meccanica che contribuisce significativamente alla continenza urinaria [27], essendo responsabile per almeno un terzo della pressione di chiusura uretrale [28].

MENOPAUSA E DISFUNZIONE DEL PAVIMENTO PELVICO

L'espressione dei recettori per estrogeni e progesterone a livello del tratto genitale femminile e delle basse vie urinarie [29] spiega come il calo degli estrogeni tipico della post-menopausa sia alla base di una serie di cambiamenti in senso atrofico e distrofico di queste strutture che sono associati a sintomi come urgenza, frequenza e incontinenza minzionale, dispareunia, infezioni ricorrenti oltre che al prolasso genitale.

Il recettore per gli estrogeni (ER) è espresso a livello dei tessuti epiteliali di vescica, trigono, uretra, mucosa vaginale, e a livello di strutture di sostegno come i legamenti utero-sacrali, il muscolo elevatore dell'ano, la fascia pubo-cervicale e il legamento rotondo [29]. Gli estrogeni sono coinvolti nell'aumento dell'indice di maturazione cellulare di queste strutture.

Gli estrogeni svolgono un importante ruolo nel mantenimento del trofismo delle cellule epiteliali a livello di vagina, uretra e vescica, nell'incremento della vascolarizzazione peri-uretrale (importante nel controllo della pressione di chiusura uretrale), nell'incremento della concentrazione dei recettori α adrenergici con modificazioni del rapporto α adrenergici/ β adrenergici a favore dei primi [30]. Recettori per gli steroidi sessuali sono

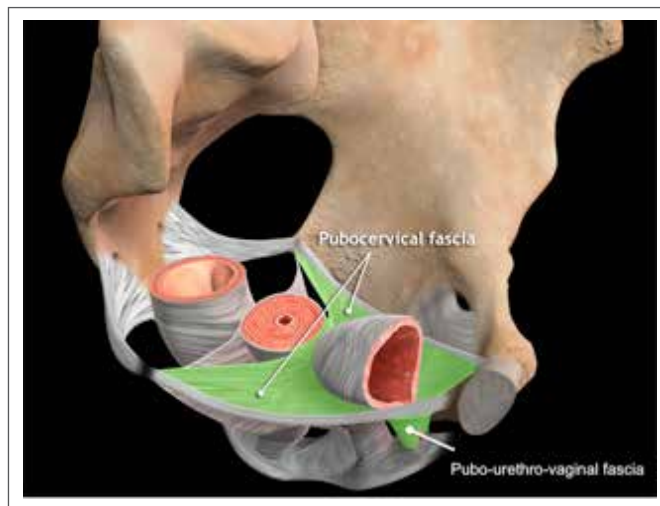


fig.3

espressi anche a livello della muscolatura periuretrale rendendola particolarmente sensibile al calo estrogenico della post-menopausa [31]. Il recettore del progesterone è espresso a livello delle basse vie urinarie anche se con minore densità rispetto al recettore degli estrogeni. Il progesterone sembra avere un effetto negativo sulla continenza, attraverso la riduzione del tono muscolare di vescica e uretra [32]. Questo potrebbe spiegare l'aumento di sintomi urinari durante la fase secretiva del ciclo mestruale, e l'urgenza minzionale durante la gravidanza anche se il meccanismo non è ancora del tutto chiaro.

Gli steroidi sessuali ed in particolare gli estrogeni hanno notevole influenza sulla funzione vescicale e uretrale nella donna e le loro fluttuazioni nell'arco della vita determinano modificazioni macroscopiche, istologiche e quindi funzionali. Sintomi legati ad alterazioni delle basse vie urinarie si manifestano infatti durante il ciclo mestruale, durante la gravidanza e nell'età post-menopausale [33].

La prevalenza dell'incontinenza urinaria aumenta con l'età [34]. Questo è legato all'aumento non solo dell'incidenza di patologie non legate al tratto urinario ma che possono comunque influire sulla minzione (alterazioni dello stato cognitivo, malattie neurologiche, allettamento prolungato, pregressa chirurgia pelvica), ma anche ad alterazioni specifiche delle vie urinarie età-correlate come la riduzione dell'elasticità della vescica, l'aumento delle contrazioni detrusoriali disinibite, la riduzione della pressione di chiusura uretrale. Molte di queste modificazioni trovano una concausa nei cambiamenti ormonali della transizione menopausale.

Gli estrogeni hanno diverse azioni a livello dell'epitelio urogenitale. I sintomi legati al calo estrogenico sono dovuti a una serie di modificazioni anatomiche distrettuali come la riduzione della vascolarizzazione locale, la riduzione quantitativa e qualitativa delle fibre collagene, l'aumento della fibrina e il diradamento del tessuto connettivo con conseguente perdita di elasticità della vagina; riduzione dei mucopolisaccaridi e dell'acido ialuronico con aumento della secchezza vaginale e aumento del PH locale.

La pressione di chiusura uretrale è determinata da fattori come la vascolarizzazione periuretrale, il tono della muscolatura striata uretrale e la densità di tessuto connettivo locale [35].

In particolare il plesso venoso periuretrale e la pressione intravascolare a questo livello sono fattori determinanti nei meccanismi di continenza. In accordo con questo la quantità di vasi periuretrali e la pressione sistolica e diastolica negli stessi sono tutti ridotti in donne in menopausa con incontinenza urinaria [36]. Gli estrogeni agiscono a tale livello non solo incrementando l'apporto ematico alle cellule epiteliali uretrali ma anche aumentando la pressione intravascolare [37]. Questo in parte aumentando i livelli sierici di VEGF che tipicamente si riducono in post-menopausa [38]. Gli estrogeni agiscono anche sulla composizione di fibre collagene a diversi livelli. Le fibre muscolari a livello di uretra e vescica sono disposte secondo diverso orientamento in modo da distribuire le forze meccaniche e circondate da collagene di tipo III, gli estrogeni aumentano le fibre collagene a questo livello. Takano et al. hanno dimostrato una riduzione della quota di fibre collagene a livello di parametri e volta vaginale in donne con prolasso genitale in età post-menopausale rispetto a donne in età fertile [39]. Nell'ambito della patogenesi multifattoriale del prolasso genitale, i livelli di estrogeni e la qualità del tessuto connettivo svolgono quindi un ruolo cruciale.

ESTROGENO TERAPIA

Nonostante l'evidenza dell'importanza degli estrogeni nel mantenimento dell'architettura e della funzionalità delle strutture del pavimento pelvico, e il loro ruolo positivo su tutto il tratto urogenitale, non ci sono abbastanza dati che supportino un ruolo terapeutico della terapia estrogenica sul prolasso e i dati non sono del tutto univoci sull'incontinenza urinaria. Non ci sono chiare prove a sostegno dell'effetto positivo di una terapia estrogenica locale o sistemica sulla prevenzione del POP. Infatti né lo stato menopausale né la lunghezza del deficit estrogenico è stato direttamente associato al rischio o al grado di POP. L'uso di estrogeni per via generale e ancor più per via topica riveste però un ruolo importante anche se non ben sistemizzato per la preparazione delle pazienti da sottoporre a intervento ricostruttivo del pavimento pelvico. Lo scopo di queste terapie è di migliorare il trofismo dei tessuti vulvo-vaginali, permettendo una migliore ricostruzione anatomica e riducendo il rischio di erosione nel caso di chirurgia protesica. Allo stesso modo, la somministrazione di terapia estrogenica locale è utile nella gestione delle complicanze post-chirurgiche, per esempio per il controllo dell'urgenza de novo che frequentemente insorge dopo chirurgia del prolasso o per la gestione delle erosioni da mesh.

Il ruolo della terapia estrogenica sulla incontinenza urinaria è ancora più dibattuto. Il Women's Health Initiative (WHI) trial ha dimostrato un aumento dell'incidenza di incontinenza da urgenza, da stress e mista in donne continenti a un anno di trattamento con estrogeni coniugati equini e medrossiprogesterone acetato [40]. In questo studio la popolazione non era selezionata per la valutazione di problemi legati all'incontinenza urinaria e le informazioni sono state raccolte in maniera molto sommaria con questionari. Questo, insieme all'ampio range di età d'inizio della terapia estrogenica, potrebbe spiegare alcune discrepanze e ridurre il valore dello studio. In questo senso, altri studi hanno evidenziato come la somministrazione di estrogeni per via orale aumenta la pressione massima di chiusura uretrale nelle donne con IUS [41] e migliora i sin-

tomi legati all'atrofia post-menopausale come la frequenza minzionale, la nicturia, gli episodi di incontinenza, le infezioni ricorrenti [42]. In particolare l'estriolo somministrato per via vaginale sembra migliorare notevolmente questa sintomatologia [43]. Altri lavori concludono invece come la terapia estrogenica orale o locale non ha effetto sulla IUS mentre migliora i sintomi da urgenza e frequenza minzionale indicando come per la IUS di grado lieve-moderato, la riabilitazione pelvi perineale e il rinforzo delle strutture muscolari periuretrali possa essere la scelta terapeutica migliore.

Se da un lato non ci sono quindi dati univoci sull'effetto benefico di una supplementazione estrogenica sull'incontinenza urinaria da sforzo, è invece evidente che gli estrogeni, in particolare se somministrati per via vaginale, riducono visibilmente e stabilmente i sintomi irritativi legati all'atrofia post-menopausale (urgenza e frequenza minzionale, incontinenza da urgenza, infezioni ricorrenti delle vie urinarie, dispareunia). Questo dipende certamente dal profondo effetto sulla struttura vaginale indotto dagli estrogeni, che contribuisce ad un calo del pH vaginale e determina una barriera alla colonizzazione da parte di batteri. Questo, insieme all'azione rilassante sul trigono vescicale ed all'azione di aumento del tono vascolare periuretrale fa sì che il numero di infezioni vescicali si riduca e di conseguenza l'iperattività vescicale correlata. In aggiunta, dal punto di vista clinico è frequente incontrare pazienti con prolasso o incontinenza modesti, in cui il beneficio in termini di sintomi o di vita sessuale dati dalla somministrazione di estrogeni locali è sufficiente a gestire il disturbo, eliminando parte del problema senza rendere necessari trattamenti più invasivi. In casi più difficili, la estrogenizzazione delle mucose vaginali è comunque considerata da molti esperti del settore un fattore necessario nell'ambito di un trattamento farmacologico e chirurgico del prolasso o dell'incontinenza. Uno studio del 2010 ha dimostrato un reale effetto degli estrogeni vaginali nel controllo nell'urgenza e frequenza minzionale che spesso si scatenano come meccanismo compensatorio post-trattamento chirurgico con TVT-O [44]. Altri studi hanno dimostrato l'efficacia cumulativa della combinazione di riabilitazione del pavimento pelvico e somministrazione di estriolo per via vaginale nelle donne con IUS [45]. Diversi autori infatti concordano sull'effetto di miglioramento di una terapia locale con estriolo sulla IUS, grazie all'effetto di incremento dello spessore e della vascolarizzazione della mucosa uretrale [46] con incremento urodinamicamente accertato della pressione massima di chiusura uretrale [47].

Le formulazioni di preparati estrogenici disponibili sono diverse ed adattabili alla tipologia di paziente e alla compliance. Creme vaginali, gel vaginali, ovuli e compresse vaginali, anelli vaginali a base di estradiolo, CEE, estriolo sono le principali. L'efficacia e la sicurezza di dosi ultra-basse di estrogeni per via vaginale è stata dimostrata in diversi studi [48], [49].

In linea generale, nelle pazienti in menopausa da diversi anni con marcata atrofia vulvo-vaginale può essere indicato iniziare con preparazioni estrogeniche a basso dosaggio eventualmente in forma di gel per aumentarne la tollerabilità su mucose atrofiche (50 µg di estriolo/1 g gel) eventualmente seguito da applicazioni con ovuli o compresse secche se la paziente lo preferisce nel lungo termine. Gli esperti del settore raccomandano una terapia iniziale di attacco con una sommini-

strazione/die per almeno tre settimane seguita da una terapia di mantenimento di un'applicazione 2-3 volte a settimana. La scelta della modalità di somministrazione dipende molto dalla tipologia di paziente e dalla prevedibile compliance. Nella pratica clinica le compresse vaginali sono spesso meglio tollerate rispetto agli ovuli. E' necessario spesso chiarire alle pazienti l'importanza di una terapia prolungata e costante, sia nei casi di terapia estrogenica in preparazione di intervento chirurgico di pavimento pelvico, sia nei casi di terapia per sintomi da atrofia uro-genitale, precisando che si tratta di terapie che non migliorano i sintomi velocemente e che hanno effetto finché vengono eseguite.

CONCLUSIONI

Il pavimento pelvico rappresenta un sistema complesso e altamente vulnerabile. Gli eventi e le modificazioni fisiologiche della vita della donna (gravidanza, parto, menopausa) spesso sono fattori concomitanti nel predisporre ad una sua alterazione funzionale e strutturale. Tale alterazione si associa clinicamente a disturbi del tratto genitale, urinario e intestinale e i sintomi di queste alterazioni sono particolarmente frequenti nelle donne sopra i 50 anni, con notevole impatto sulla qualità di vita. Le alterazioni del pavimento pelvico sono variamente associate e clinicamente diverse donne per donna per cui è necessario un loro corretto inquadramento diagnostico per decidere il trattamento medico e chirurgico che sia più personalizzato possibile.

{BIBLIOGRAFIA}

1. Haylen BT, d.R.D., Freeman RM, Swift SE, Berghmans B, Lee J, et al., An International Urogynecological Association (IUGA)/International Continence Society (ICS) joint report on the terminology for female pelvic floor dysfunction. *Neurology and urodynamics*, 2010. 29(1):4-20.
2. Mant J, P.R., Vessey M., Epidemiology of genital prolapse: observations from the Oxford Family Planning Association study. *Br J Obstet Gynaecol*, 1997. 104:579-585.
3. LL, W., The muscles of the pelvic floor. *Clin Obstet Gynecol* 1993. 36: 910-925.12.
4. Dwyer PL, L.E., Hay DM, Obesity and urinary incontinence in women. *Br J Obstet Gynaecol* 1988. 95:91-96.
5. Menezes, M., M. Pereira, and A. Hextall, Predictors of female urinary incontinence at midlife and beyond. *Maturitas*, 2010. 65(2): p. 167-71.
6. J.O.L., D., Structural support of the urethra as it relates to stress urinary incontinence: The hammock hypothesis. *Am J Obst Gynecol*, 1994. 170 (6):1713-1723.
7. Petros PE, U.U., An integral theory of female urinary incontinence. Experimental and clinical considerations. *Acta Obstet Gynecol Scand Suppl*, 1990. 153:7-31.
8. Bove A, P.F., Bellini M, Battaglia E, Bocchini R, Altomare DF, et al., Consensus statement AIGO/SICCR: diagnosis and treatment of chronic constipation and obstructed defecation (part I: diagnosis). *World journal of gastroenterology : WJG.*, 2012. 18(14):1555-64.
9. Bosshard, W., et al., The treatment of chronic constipation in elderly people: an update. *Drugs Aging*, 2004. 21(14): p. 911-30.
10. Bharucha, A.E., et al., American Gastroenterological Association medical position statement on constipation. *Gastroenterology*, 2013. 144(1): p. 211-7.
11. Murad-Regadas, S., et al., Defecographic pelvic floor abnormalities in constipated patients: does mode of delivery matter? *Tech Coloproctol*, 2009. 13(4): p. 279-83.
12. McCreia, G.L., et al., Pathophysiology of constipation in the older adult. *World J Gastroenterol*, 2008. 14(17): p. 2631-8.
13. Haylen, B.T., et al., An International Urogynecological Association (IUGA)/International Continence Society (ICS) joint report on the terminology for female pelvic floor dysfunction. *NeuroUrol Urodyn*, 2010. 29(1): p. 4-20.
14. Haylen, B.T., et al., An International Urogynecological Association (IUGA)/International Continence Society (ICS) joint report on the terminology for female pelvic floor dysfunction. *Int Urogynecol J*, 2010. 21(1): p. 5-26.
15. Basson, R., et al., Report of the international consensus development conference on female sexual dysfunction: definitions and classifications. *J Urol*, 2000. 163(3): p. 888-93.
16. Soderberg, M.W., et al., Pelvic floor sex steroid hormone receptors, distribution and expression in pre- and postmenopausal stress urinary incontinent women. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*, 2007. 86(11): p. 1377-84.
17. Dietz, H.P., H. Tekle, and G. Williams, Pelvic floor structure and function in women with vesicovaginal fistula. *The Journal of urology*, 2012. 188(5): p. 1772-7.
18. Goepel, C., Differential elastin and tenascin immunolabeling in the uterosacral ligaments in postmenopausal women with and without pelvic organ prolapse. *Acta Histochem*, 2008. 110(3): p. 204-9.
19. Fitzpatrick, C.C., T.E. Elkins, and J.O. DeLancey, The surgical anatomy of needle bladder neck suspension. *Obstet Gynecol*, 1996. 87(1): p. 44-9.
20. John O. L. DeLancey, M., Daniel M. Morgan, et al., Comparison of Levator Ani Muscle Defects and Function in Women With and Without Pelvic Organ Prolapse. *OBSTETRICS & GYNECOLOGY*, 2007.
21. DeLancey JO, M.D., Fenner DE, Kearney R, Guire K, Miller JM, et al, Comparison of levator ani muscle defects and function in women with and without pelvic organ prolapse. *Obstet Gynecol Sci*, 2007. 109(2 Pt 1):295-302.

22. De Blok, S., The connective tissue of the adult female pelvic region. A dissectional analysis. *Acta Morphol Neerl Scand*, 1982. 20(2): p. 191-212.
23. Pinkerton, J.H., Some aspects of the evolution and comparative anatomy of the human pelvis. *J Obstet Gynaecol Br Commonw*, 1973. 80(2): p. 97-102.
24. Jackson, S.R., et al., Changes in metabolism of collagen in genitourinary prolapse. *Lancet*, 1996. 347(9016): p. 1658-61.
25. Falconer, C., et al., Different organization of collagen fibrils in stress-incontinent women of fertile age. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*, 1998. 77(1): p. 87-94.
26. Enhorning, G.E., A concept of urinary continence. *Urol Int*, 1976. 31(1-2): p. 3-5.
27. Sartori, M.G., et al., Sexual steroids in urogynecology. *Climacteric*, 2011. 14(1): p. 5-14.
28. Rud, T., et al., Factors maintaining the intraurethral pressure in women. *Invest Urol*, 1980. 17(4): p. 343-7.
29. Gebhart, J.B., et al., Expression of estrogen receptor isoforms alpha and beta messenger RNA in vaginal tissue of premenopausal and postmenopausal women. *American journal of obstetrics and gynecology*, 2001. 185(6): p. 1325-30; discussion 1330-1.
30. Smith P, H.G., Norgren A, Ulmsten U, Steroid hormone receptors in pelvic muscles and ligaments in women. *Gynecol Obstet Invest*, 1990. 30:27-30.
31. Quiroz, L.H., et al., Age effects on pelvic floor symptoms in a cohort of nulliparous patients. *Female Pelvic Med Reconstr Surg*, 2012. 18(6): p. 325-8.
32. Quinn SD, D.C., The effects of hormones on urinary incontinence in postmenopausal women. *Climacteric*, 2009. 12:106-13.
33. Barlow DH, C.L., Francis RM, Griffin M, Hart DM, Stephens E, et al., Urogenital ageing and its effect on sexual health in older British women. *British Journal of Obstetrics and Gynecology*, 1997. 104(1):87-91.
34. McGrother C, R.M., Yalla SV, Epidemiology and etiology of urinary incontinence in the elderly: world. *J Urol*, 1998. 16(Suppl 1):S3-9.
35. Rud T, A.K., Asmussen M, Hunting A, Ulmsten U., Factors maintaining the intraurethral pressure in women *Invest Urol*, 1980. 17:343-7.
36. Jarmy-Di Bella, Z.I., et al., Power Doppler of the urethra in continent or incontinent, pre- and postmenopausal women. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct*, 2000. 11(3): p. 148-154; discussion 154-5.
37. G., E.r., Simultaneous recording of intravesical and intraurethral pressure. *Acta Chir Scand*, 1961. 276:1-68.
38. Agrawal R, P.G., Conway GS, Payne NN, Ginsburg J, Jacobs HS., Serum vascular endothelial growth factor concentrations in postmenopausal women: the effect of hormone replacement therapy. *Fertil Steril*, 2000. 73:56-60.
39. Takano CC, G.o.M., Sartori MG, Analysis of collagen in parametrium and vaginal apex of women with and without uterine prolapse. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct*, 2002. 13:342-5.
40. Hendrix S, C.B., Nygaard I, et al, Effects of estrogen with or without progestin on urinary incontinence. *JAMA*, 2005. 293:935-48.
41. Dietz HP, T.H., Williams G., Pelvic floor structure and function in women with vesicovaginal fistula. *J Urol.*, 2012.
42. Cardozo L, L.G., McClish D, Versi E., A systematic review of the effects of estrogens for symptoms suggestive of overactive bladder. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2004. 83:892-7.
43. Heimer GM, E.D., Effects of vaginally-administered oestriol on post-menopausal urogenital disorders: a cytohormonal study. *Maturitas*, 1992. 14:171-179.
44. A. Liapis a, P.B., C. Georgantopouloub, G. Creatsas, The use of oestradiol therapy in postmenopausal women after TVT-O anti-incontinence surgery. *Maturitas*, 2010.
45. Leriche B, C.S., Guidelines for rehabilitation management of non-neurological urinary incontinence in women. *Prog Urol*, 2010.
46. CS, I., Effects of protracted administration of estriol on the lower genito urinary tract in postmenopausal women. *Gynecol Obstet Fertil*, 1992.
47. Dessole S, R.G., Ambrosini G, Gallo O, Capobianco G, Cherchi PL, Marci R, Cosmi E, Efficacy of low-dose intravaginal estriol on urogenital aging in postmenopausal women. *Menopause Int*, 2004.
48. Birkhauser MH, P.N., Archer DF, et al, Updated practical recommendations for hormone replacement therapy in the peri- and postmenopause. *Climacteric*, 2008.
49. Management of symptomatic vulvovaginal atrophy: 2013 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause Int*, 2013.