

인슐린 비의존성 당뇨병에서 요도의 이완 장애

Urethral Dysfunction in a Non-Insulin Dependent Diabetes Mellitus Rat Model

Jae-Seung Chung, Hyung Sang Yoo, Tack Lee

From the Department of Urology, Inha University College of Medicine, Incheon, Korea

Purpose: We assessed whether urethral dysfunction related to nitric oxide (NO) is responsible for voiding dysfunction in rats with non-insulin dependent diabetes mellitus.

Materials and Methods: A total of 27 male Sprague-Dawley rats (14 diabetic rats and 13 control rats) were included. Diabetes mellitus was induced by intraperitoneal administration of streptozotocin (90mg/kg) on the second day after birth. Cystometry with determining the detrusor leak point pressure (LPP) was performed in the diabetic and control rats at the age of 12 and 24 weeks. The effect of intravenous injection with L-nitro-arginine-methyl ester (L-NAME) as a NO inhibitor and sodium nitroprusside (SNP) as a NO donor were also evaluated.

Results: Diabetic rats showed an increased bladder capacity and a higher detrusor LPP than the controls at both ages. After intravenous injection of L-NAME, the control rats showed an increased detrusor LPP, but no change was observed in the diabetic rats. With administering SNP, the detrusor LPP was decreased in both the diabetic and control rats.

Conclusions: Urethral resistance was more increased in the diabetic rats than the controls, which may be the result of dysfunction of the urethral nerve containing NO. The urethral factor, in addition to cystopathy, also plays an important role for the pathogenesis of voiding dysfunction in diabetic patients. (Korean J Urol 2006;47:1007-1012)

Key Words: Diabetes mellitus, Urethra, Nitric oxide

대한비뇨기과학회지
제 47 권 제 9 호 2006

인하대학교 의과대학 비뇨기과학교실

정재승 · 유형상 · 이 택

접수일자 : 2006년 6월 13일
채택일자 : 2006년 7월 5일

교신저자: 이 택
인하대병원 비뇨기과
인천광역시 중구 신흥동 3가
7-206
☎ 400-711
TEL: 032-890-2360
FAX: 032-890-2363
E-mail: lt11@inha.ac.kr

서 론

당뇨병성방광병증은 당뇨병의 만성 합병증으로 그 발생률이 상당히 높고 발병 후반기에는 심각한 문제를 일으키지만, 여러 요인들에 의해 초기에는 증상이 간과되기 쉬워 그 심각성이 과소평가되고 있는 질환 중 하나이다.^{1,2} 가장 초기에 오는 증상이 감각신경의 마비라고 알려져 있고 실제로 환자들이 자신의 배뇨장애를 전혀 느끼지 못하는 경우가 많다는 사실을 고려할 때, 현재 알려진 발병률에 대한 연구 결과 또한 매우 낮게 평가되어져 있다.³ 이는 여러 연구들에서 그 발병률이 43%에서 87%까지 매우 다양하게 보고되고 있는 사실을 보아 추측할 수 있으며, 현재는 당뇨병성신경병증을 앓고 있는 사람들의 약 80% 이상에서 방광의

기능이상을 보일 정도로 많은 것으로 밝혀져 있다.¹

당뇨병성방광병증은 대부분 서서히 진행되어 방광 충만감 장애, 최대 방광용적 증가, 배뇨근 수축력 감소가 특징으로 나타나며, 요폐, 잔뇨감, 복압배뇨, 빈뇨, 요실금 등 다양한 형태의 배뇨 장애를 보인다.^{4,5} 이러한 당뇨병성방광병증의 원인으로 현재까지는 단순히 방광의 기능 이상으로 알려져 왔지만, 최근 들어 당뇨병환자가 정상인보다 폐색의 발생률이 높다는 연구 결과들이 보고되고 있다.^{6,7} 따라서 임상 증상과 당뇨병성 합병증의 기전 등을 고려하여 볼 때 요도의 이상도 동반될 가능성이 높으며, 이런 요도의 변화가 당뇨병성방광병증의 병태생리학적 측면에서 중요한 역할을 할 가능성이 있다.

요도의 이완에는 요도 내 존재하는 NO가 중요한 역할을 한다는 보고^{8,9}가 지속적으로 나오고 있어 본 연구에서는 인

술된 비의존형 당뇨병을 유발한 흰쥐에서 기간별로 요도의 저항을 관찰하고, NO 억제제와 NO 공여자를 주입하였을 때, 요누출압이 증감한다는 성질을 이용하여 당뇨병 시 파괴될 수 있는 NO 신경의 기능적인 이상 유무를 알아보고자 하였다.

재료 및 방법

1. 재료

실험동물로는 동일 조건하에 사육된 흰쥐 수컷 (Sprague-Dawley) 27마리 (200-500g)를 대상으로 하였다. 당뇨병 유발군 (14마리)과 대조군 (13마리)으로 나누어 12주, 24주에 실험을 하였다 (Table 1).

2. 인슐린 비의존성 당뇨병쥐와 대조군의 형성

당뇨병의 유도는 생후 2일된 흰쥐에 streptozotocin (STZ) 90mg/kg (0.2ml citrate buffer; pH 4.5)를 요추 옆의 근육을 관통하여 복강 내로 주입하였다.¹¹ 대조군은 동량의 citrate buffer만을 신생 흰쥐의 복강 내로 주입하였다. 당뇨병의 확인 방법으로는 STZ 주입 후 2일에서 일주일 사이에 29G 바늘로 심장에서 채혈하여 혈당 측정기 (SureStep, Milpitas, USA)로 혈당을 측정하였으며, 이때 혈당이 275mg/dl 이상인 개체만을 실험에 포함시켰다. 흰쥐의 사춘기에 해당하는 6주에 다시 꼬리에서 혈당을 확인하여 200mg/dl 이하인 흰쥐는 실험에서 제외하였고 그 후 매달 한 번씩 꼬리에서 채혈하여 혈당 측정을 하였고 당뇨가 형성되었음을 확인하였다.

3. 요역동학 검사

실험이 예정된 각 연령의 흰쥐들을 chloral hydrate 0.7mg/kg (Fluka, Messerschmittstr, Switzerland)를 복강 내 주입하

여 마취시킨 후, 우측 경동맥에 26G angio-needle을 넣고 3-way connector를 연결하여 실험 도중 흰쥐의 수액 균형이나 약물의 주입을 할 수 있도록 하였다. Biopac (Biopac Systems, Santa Barbara, USA) 기계에 두 개의 압력측정 라인을 대기압에서 평형을 맞춘 후 방광압과 요도압의 측정에 사용하였다. 방광내압 측정을 위해서 흰쥐의 하복부에 절개를 가하여 방광을 노출시킨 후, 방광의 침부에 직경 2mm 정도의 절개를 하여 double lumen catheter (16/20/22G hydrophilic cath; Ohmeda, Swindon, UK)를 삽입하고 3번 실로 묶어 밀봉하였다. 하복부는 절개선을 연장하여 방광에 압력을 가할 수 있는 복벽근육이나 복부장기의 영향을 배제하여 여기서 측정되는 방광압이 방광근 (detrusor) 압력이 되도록 하였다. 요도의 압력의 측정을 위하여 흰쥐의 음경해면체를 음경피부에서 박리하여 노출시킨 후, 음경의 포피를 열어 귀두를 노출시키고 요도구에 관의 삽입과 제거가 용이하게 하였다. 이후 요역동학 검사 도중 요가 유출되는 순간을 포착하기 위하여 PE10 catheter (Becton-Dickinson, Franklin Lake, USA)를 압력 라인에 연결한 후 요도에 5mm 정도만 삽입하여 요도내압을 측정하였다. 요역동학검사에서 방광 내로 일정한 속도의 식염수를 주입하기 위하여 syringe pump (Nickel, Deerfield, USA)를 준비하여 double lumen catheter의 주입 통로에 연결하였다. 방광 내로 시간당 4ml의 속도로 식염수를 주입하여 방광내압을 측정하였고 요도관을 통해 전달된 압력이 상승할 때의 방광내압을 방광근 요누출 시 압력으로 정하였다. 그리고 요 유출이 있을 때까지의 방광 용적을 측정하였다 (Fig. 1A).

4. 약물의 투여

정상 및 당뇨병 흰쥐에서 약물 처치 없이 요역동학 검사를 시행 후 약 1시간 정도의 휴식 시간을 지나서 방광경부에 이미 형성되어 있는 NO를 억제하기 위하여 길항제인 L-N ω -nitro-L-arginine methyl ester (L-NAME; Sigma Chemical, St Louis, USA) 20mg/kg을 정맥 주사한 후 요역동학검사를 시행하여 각 연령군에서 약물 처치전과 후의 방광근 요누출 시 압력을 비교 분석하였다 (Fig. 1B). L-NAME로 요역동학 검사를 시행하고, 약 1시간의 휴식 시간을 가진 후, 생체 내로 요도괄약근의 NO에 대한 반응을 알아보기 위하여 NO donor인 sodium nitroprusside (SNP; Sigma Chemical, St Louis, USA) 2mg/kg를 요역동학 검사를 시행하면서 주입하였다. SNP의 주입시점은 약물을 주지 않고 시행한 요역동학 검사에서 알아낸 용량의 2/3 용적에서 SNP를 주입하여 방광근 요누출 시 압력값을 구해 약물을 주입하지 않았던 집단의 방광근 요누출 시 압력과 비교 분석하였다 (Fig. 1C).

Table 1. Numbers of rats used in experiments

Age (week)	L-NAME*/SNP [†]		Total
	Control	DM	
12	6	7	13
24	7	7	14
Total	13	14	27

*Urodynamic study with pre-injection of L-N ω -nitro-L-arginine methyl ester (L-NAME), [†] Urodynamic study with injection of sodium nitroprusside (SNP), which was done one hour after experiment with L-NAME

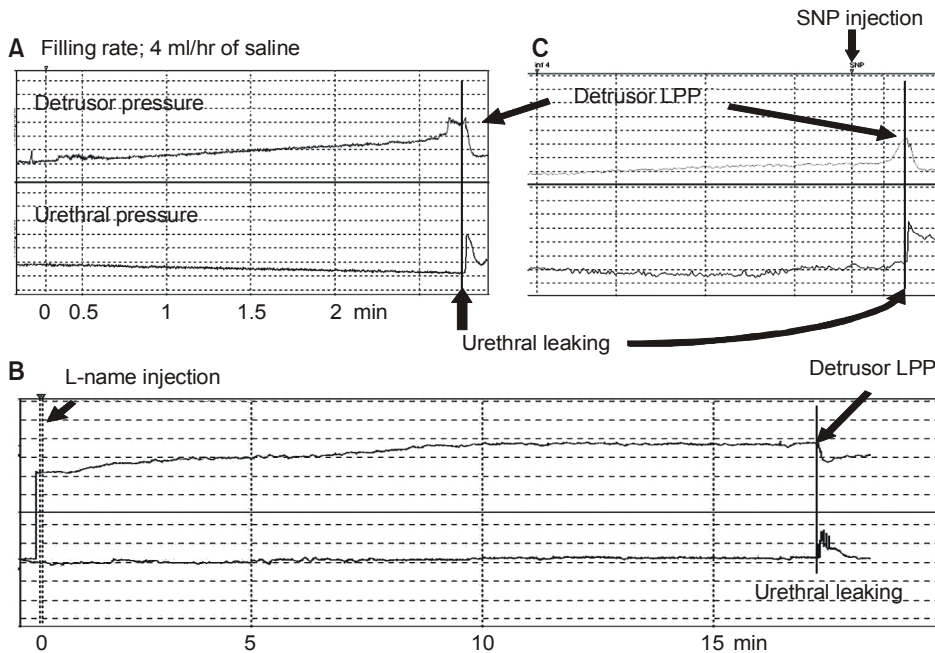


Fig. 1. Diagrammatic representation for defining the parameter (detrusor LPP) and the findings of cystometry. The upper part is the pressure tracing in the bladder and the lower is that in the urethra. The detrusor LPP is measured by the bladder pressure at which the stable urethral pressure abruptly rises. The findings are without medication (A), premedicated with L-NAME (B) and with sodium nitroprusside (C). LPP: leak point pressure.

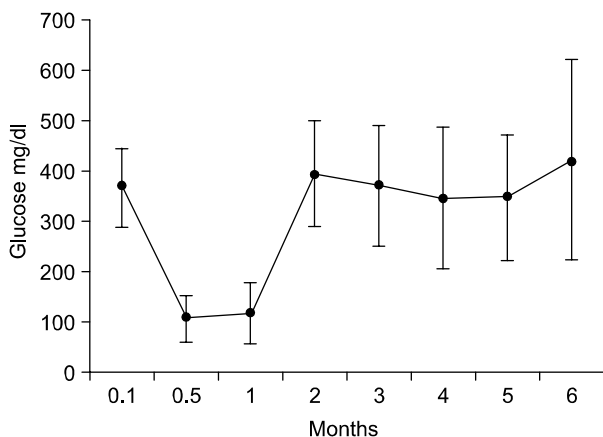


Fig. 2. Trends of the glucose levels in diabetes-induced rats (the NIDDM model). Transient hyperglycemia rapidly developed that this lasted for 2-4 days. The plasma glucose concentrations remained at near normal levels until about 6 weeks of age, whereupon frank chronic hyperglycemia developed with plasma glucose concentrations that usually ranged between 200-500mg/dl.

5. 결과 분석

정상과 당뇨병 흰쥐에서 각 주 수별로 약물을 주지 않고 요역동학 검사를 시행하여 얻어진 방광 용량의 결과와 L-NAME와 SNP를 주고 요역동학 검사를 한 결과 및 이들 약물을 주지 않고 얻어진 결과를 독립표본 T 검정 (Student's t-test)을 이용하여 비교 분석하였다. 모든 값은 평균±표준 편차로 표기하였고, p 값이 0.05 미만인 경우 유의하다고 판

Table 2. The bladder capacity in normal and diabetic rats according to the age

Age (weeks)	Group	Bladder capacity (ml)
12	Normal	0.15±0.03
	Diabetes mellitus	0.78±0.20 [†]
24	Normal	0.26±0.07
	Diabetes mellitus	0.72±0.31*

The capacities of diabetes mellitus (DM) rats were significantly increased than control rats: *p<0.05, [†]p<0.01 Student's t-test (unpaired)

정하였다. 통계프로그램은 SPSS for Windows (version 10.0)를 사용하였다.

결 과

1. 인슐린 비의존형 당뇨병 모델의 유도

혈당은 신생아 시기에 STZ를 주입 후 7일까지는 약 275 mg/ml 이상의 혈당을 보이다가 생후 한 달까지는 정상의 혈당을 보였다. 이후 흰쥐의 사춘기로 생각되는 6주부터는 200-500mg/dl의 혈당 소견을 보였다 (Fig. 2).

2. 방광 용량

12주와 24주의 당뇨병 흰쥐에서는 나이가 동일한 대조군

Table 3. The detrusor leak point pressure in normal and diabetic rats with/without medication according to the age

Age (weeks)	Group	Without medication (cmH ₂ O)	L-NAME (cmH ₂ O)	Sodium nitroprusside [¶] (cmH ₂ O)
12	Control	26.05±4.86	29.51±0.87	13.77±3.25 [§]
	Diabetes mellitus	32.10±12.01*	34.26±2.91	19.73±6.76 [§]
24	Control	26.84±4.50	37.04±2.14 [§]	15.14±5.48 [†]
	Diabetes mellitus	39.17±5.72 [†]	37.90±7.36	22.15±2.82 ^{† §}

Results are expressed as mean±standard error of the mean (cmH₂O). Comparisons were made for the leak point pressures (LPP) between the control and diabetic rats: *p<0.05, †p<0.01 Student's t-test (unpaired), versus LPPs without medication: ‡p<0.05, §p<0.01 Student's t-test (paired), ||Detrusor leak point pressure with pre-injection of L-NAME, ¶Detrusor leak point pressure with injection of sodium nitroprusside

정상 흰쥐에 비해 최대방광용적이 통계적으로 의미 있게 증가해 있었는데 (Table 2), 이는 당뇨에 의해 이미 12주부터 방광의 용량에 영향이 있는 것을 알 수 있다.

3. 방광근 요누출 시 압력

1) 약물을 투여하지 않은 경우: 약물을 투여하지 않은 상태에서 12주와 24주의 대조군 정상쥐들 사이의 요누출압은 차이가 없었으나, 같은 나이의 당뇨쥐들에서 요누출압은 대조군에 비해 증가되어 있었다. 그러나 12주와 24주의 당뇨쥐들 간에는 요누출압에 차이를 보이지 않았다 (Table 3).

2) NO 억제제를 전처치한 경우: 12주의 대조군에서는 NO 억제제를 주었을 때 차이를 보이지 않았으나, 24주의 대조군에서는 LPP의 증가를 보였다. 당뇨쥐에서는 전 주수에 걸쳐 NO 억제제의 처리 여부와 관계 없이 LPP가 증가하여 있었고, NO 억제제를 처치한 경우와 처치하지 않은 경우의 LPP에서는 차이를 보이지 않았다 (Table 3).

3) NO 공여자를 투여한 경우: 전 주 수의 대조군에서 SNP를 주입 후 LPP의 감소가 일어났으며, 당뇨쥐에서도 SNP 주입 후 LPP의 감소가 유의한 차이를 보였다 (Table 3).

고 찰

당뇨병성방광병증은 인슐린 의존형과 비의존형 당뇨병에서 모두 발생하고 있으나, 증상 및 합병증에 있어서 차이가 있으며 발생 기전 역시 다른 것으로 여겨지고 있다.¹⁰ 그러나 실제로 당뇨 환자들의 대부분을 차지하는 인슐린 비의존형 당뇨병에 대한 지식이 우리가 더 필요로 하는 부분이지만, 실험동물에서는 인슐린 비의존형 당뇨병의 유발이 어려울 뿐만 아니라 장기간의 연구는 현실적으로 어렵기 때문에, 많은 연구에서는 인슐린 의존형 모델을 이용하고 있으며, 이러한 실험의 결과를 인체의 인슐린 비의존형 당

뇨병으로 인한 당뇨병성방광병증에 적용시키기에는 많은 무리가 따른다고 판단된다. 이에 본 연구에서는 흰쥐에서 인슐린 비의존형 당뇨병을 유발시키기 위해 당뇨병의 유도가 비교적 간편하고 장기간 사육하더라도 200-500mg/dl 정도의 혈당을 보이고 인슐린이 필요 없는 장점을 가지는 Weir¹¹의 방법을 사용하였다. 실제 본 연구에서는 당뇨병 흰쥐들을 6개월 이상 사육하면서 모든 쥐에서 200mg/dl 이상의 혈당을 보였으며, 인슐린을 투여한 적이 없었는데, 사춘기라고 여겨지는 6주 이후에는 생존율이 높아 인슐린 비의존형 당뇨병에 대한 연구로 매우 적합하였다고 판단된다.

당뇨병성방광병증은 방광의 감각 및 운동신경의 손상으로 인한 만성적인 폐색으로, 방광근이 점차 손상되어 발생한 배뇨장애로 이해되고 있다.^{3,12} 당뇨병이 발생하면 방광의 용적 증가와 collagen 침착 등의 기능적 및 형태학적 변화가 발생하는 것으로 알려져 있으며,¹³ 당뇨병성방광병증의 원인을 분자생물학적 수준에서 알아본 연구에서는¹⁴⁻¹⁶ TGF-β1의 증가와 nerve growth factor의 변화를 보고하였다. 기타 감각신경의 손상을 원인으로 보았던 연구들에서는 주로 환자를 대상으로 시행한 요역동학 검사의 결과를 근거로 하였으나,^{3,17} 현재까지 방광 이외에 요도와 관련된 기전들은 간과되어져 왔다. 하지만, 최근 들어 성인의 신경인성 방광 환자과 정상인의 기능적 배뇨장애 질환에서 출구인 요도의 폐쇄여부가 배뇨 장애의 중요한 원인 중 하나인 것으로 알려지면서,^{18,19} 당뇨병성방광병증의 원인으로 요도의 역할에 대한 의문이 제기되기 시작하였다. 일반적으로 요도의 저항이 증가될 수 있는 원인으로는 기계적 혹은 기능적인 폐색이 있는데, 기계적인 폐색은 요도 주위의 섬유화 등으로 발생하지만, 요도의 기능적인 폐색은 배뇨 시 근위부 요도의 이완장애 또는 외요도 괄약근의 수축으로 인해 발생할 수 있다. 근위부 요도의 이완은 nitric oxide (NO)가 NO-cGMP 기전을 통해 요도의 이완에 중요한 역할을 하며

NO 신경 손상이 발생할 경우 요도의 이완장애가 발생할 수 있다는 연구가 보고되어,^{8,9} 본 연구 결과의 이론적인 근거가 되고 있다.

저자들은 본 연구에서 요도의 저항정도를 결정하는 변수로 방광근 요누출 시 압력 (detrusor leak point pressure)을 사용하였으며, 환류를 이용한 인슐린 비의존성 당뇨병에 의한 당뇨병성방광병증의 유발에 초점을 맞추었다. 방광근 요누출 시 압력 (LPP)은 척수 수막류 환자에서 상부요로 손상에 대한 예후적 의미로 사용되어지는 변수로서, 요도를 통해 요의 누출이 있을 때 방광근의 수축 유무와는 상관없이 요도의 저항을 나타내는 변수로 사용될 수 있다.^{20,21}

본 연구에서 당뇨병을 유발시킨 환류는 정상 환류에 비해 방광이 커져 있었고 많은 잔뇨가 방광에 들어있는 것이 관찰되었다. 또한 요역동학검사의 결과에서 환류가 성숙기에 접어든 시기인 생후 12주일 때 환류의 방광용량이 증가해 있었는데, 환류의 사춘기라고 말하여지는 6주를 기준으로 하였을 때 어느 정도 성숙기를 지나 인슐린 비의존성 당뇨병이 생기기 시작할 때쯤부터 당뇨병성방광병증이 발생하는 것으로 여겨진다. 생후 24주의 당뇨병에 이환된 환류에서 정상 환류에 비해 요도 저항이 의미 있게 증가해 있어 증가된 요도의 저항을 방광병증의 원인으로 생각해 볼 수 있을 것이다. 생후 24주 된 정상 환류를 대상으로 NO 억제제를 투여한 군은 NO 억제제를 투여하지 않은 군보다 요도의 저항이 의미 있게 증가되어 있었기 때문에 NO 억제제가 요도를 이완시키지 않아 요도의 저항이 증가한 것으로 여겨진다. 당뇨병에 이환된 환류에서는 NO 억제제를 투여하지 않았음에도 같은 주수의 정상 환류와 비교해 볼 때 요도 저항이 증가해 있었고 그 압력이 NO 억제제를 투여하였을 때와 큰 차이가 없었다. 이러한 결과로 보아 당뇨병에 이환된 쥐는 NO 신경의 이상이 발생하여 요도의 저항이 증가한 것으로 추측된다. 요도근 자체의 NO에 대한 반응을 관찰하기 위해 NO 공여자인 SNP를 직접 요도근에 주입하고 요도 저항의 감소 여부를 확인한 결과, 두 군의 환류들은 주수에 상관없이 약물주입후 요도 저항이 감소되어 요도근 자체의 NO에 대한 반응은 정상이었다. 따라서 요도근의 섬유화와 같은 구조적인 변화는 없는 것으로 판단되며, 당뇨병에 의한 요도의 이상은 기계적인 폐색보다도 요도의 이완 장애와 같은 기능성 폐색일 가능성이 높다.

배뇨에는 나이와 개인차 등 영향을 미칠 수 있는 여러 변수가 있으므로 단정적인 결론을 내릴 수 없지만, 이번 연구의 결과는 방광의 이상과 함께 요도의 기능 이상이 방광병증의 병태생리학적 기전에서 중요한 역할을 한다는 것을 보여주며, 당뇨병성방광병증의 치료에 있어 새로운 방향을 제시할 수 있을 것으로 생각한다.

결론

정상쥐에 비해 당뇨병에서 요도의 저항이 높았으며, 이는 요도 괄약근의 이완을 담당하는 NO 신경의 파괴가 그 원인인 것으로 생각된다. 또한 기존의 연구에서 당뇨병성 방광병증의 원인이 방광의 신경 이상으로만 설명된 것과는 달리, 방광 신경이상과 함께 요도의 이완장애 역시 방광병증의 병태 생리학적 기전에서 상당히 중요한 역할을 하는 것으로 판단된다.

REFERENCES

1. Frimodt-Moller C. Diabetic cystopathy: epidemiology and related disorders. *Ann Intern Med* 1980;92:318-21
2. Vinik AI, Holland MT, Le Bear JM, Liuzzze FJ, Stansberry KB, Colen LB. Diabetic neuropathies. *Diabetes Care* 1992;15:1926-75
3. Motzkin D. The significance of deficient bladder sensation. *J Urol* 1968;100:445-50
4. Shin YG, Park YL, Cho SR. Comparison of medical therapeutic efficacy in the patient with diabetic cystopathy according to prevalence period of diabetes mellitus. *Korean J Urol* 2002;43:131-4
5. Choi AR, Lee SJ, Lee JY. Urodynamic evaluations according to clinical findings and clinical significance of glycosylated hemoglobin (HbA1C) in patients with diabetic cystopathy. *Korean J Urol* 2002;43:1029-34
6. Michel MC, Mehlburger L, Schumacher H, Bressel HU, Goepel M. Effect of diabetes on lower urinary tract symptoms in patients with benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2000;163:1725-9
7. Hwang ST, Oh MH, Yang SK. Usefulness of urodynamic study in diabetic cystopathy. *Korean J Urol* 1997;38:185-91
8. Mumtaz FH, Khan MA, Thompson CS, Morgan RJ, Mikhailidis DP. Nitric oxide in the lower urinary tract: physiological and pathological implications. *BJU Int* 2000;85:567-78
9. Torimoto K, Fraser MO, Hirao Y, De Groat WC, Chancellor MB, Yoshimura N. Urethral dysfunction in diabetic rats. *J Urol* 2004;171:1959-64
10. Ozturk Y, Altan VM, Yildizoglu-Ari N. Effects of experimental diabetes and insulin on smooth muscle functions. *Pharmacol Rev* 1996;48:69-112
11. Weir GC, Clore ET, Zmachinski CJ, Bonner-Weir S. Islet secretion in a new experimental model for non-insulin-dependent diabetes. *Diabetes* 1981;30:590-5
12. Ellenberg M. Development of urinary bladder dysfunction in diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 1980;92:321-3
13. Eika B, Levin RM, Longhurst PA. Collagen and bladder function in streptozotocin-diabetic rats: effect of insulin and aminoguanidine. *J Urol* 1992;148:167-72

14. Koo HP, Santarosa RP, Buttyan R, Shabsigh R, Olsson CA, Kaplan SA. Early molecular changes associated with streptozotocin-induced diabetic bladder hypertrophy in the rat. *Urol Res* 1993;21:375-81
 15. Hellweg R, Hartung HD. Endogenous levels of nerve growth factor (NGF) are altered in experimental diabetes mellitus: a possible role for NGF in the pathogenesis of diabetic neuropathy. *J Neurosci Res* 1990;26:258-67
 16. Kim JC, Seo SL, Park YH, Hwang TK. Changes of detrusor contractility and growth factors in streptozotocin-induced NIDDM rat. *Korean J Urol* 2000;41:615-21
 17. Andersen JT, Bradley WE. Abnormalities of bladder innervation in diabetes mellitus. *Urology* 1976;7:442-8
 18. Norlen LJ, Blaivas JG. Unsuspected proximal urethral obstruction in young and middle-aged men. *J Urol* 1986;135:972-6
 19. Staskin DR. Hydroureteronephrosis after spinal cord injury. Effects of lower urinary tract dysfunction on upper tract anatomy. *Urol Clin North Am* 1991;18:309-16
 20. McGuire EJ, Woodside JR, Borden TA, Weiss RM. Prognostic value of urodynamic testing in myelodysplastic patients. *J Urol* 1981;126:205-9
 21. O'Connell HE, McGuire EJ. Leak point pressures. In: Susie B, Deichmann C, Masthay C, editors. *Urinary incontinence*. St Louis: Mosby; 1992;93-8
-