

폐쇄성 수면무호흡과 제2형 당뇨병 Obstructive Sleep Apnea and Type 2 Diabetes

강 현 희 · 이 상 학

Hyeon Hui Kang, Sang Haak Lee

■ ABSTRACT

Obstructive sleep apnea (OSA) has been definitively shown to be a risk factor for the development of cardiovascular disease and mortality. Recent reports have indicated that obstructive sleep apnea is associated with insulin resistance and impaired glucose metabolism, also have type 2 diabetes. The potential mechanisms leading to the development of type 2 diabetes in OSA patients are likely to be various. Reduced physical activity resulting from daytime somnolence, sympathetic nervous system activation, intermittent hypoxia, sleep fragmentation and sleep loss, dysregulation of the hypothalamic-pituitary axis, alteration in adipokine profiles, and activation of inflammatory pathways have been proposed. Based on the current evidence, clinicians should assess the risk of OSA in patients with type 2 diabetes and, conversely, consider that possibility of glucose intolerance in patients with OSA. Further large-scale and long-term follow-up studies in patient populations with selected by reliable but inexpensive diagnostic measures, controlled for potential confounder factor, are needed. **Sleep Medicine and Psychophysiology 2009 ; 16(2) : 61-64**

Key words: Obstructive sleep apnea · Type 2 diabetes · Insulin resistance · Glucose intolerance.

서 론

당뇨병은 심혈관 질환과 같은 대혈관 합병증과 망막질환과 같은 미세혈관 합병증으로 인해 이환율과 사망률이 높으며 사회적으로도 경제적 부담이 큰 만성 질환이다(1). 또한 최근 들어 비만 인구가 증가함에 따라 당뇨병의 유병률도 증가하는 추세이다(2). 비만은 폐쇄성 수면무호흡의 중요한 위험인자로서(3) 과거에는 비만으로 인해 폐쇄성 수면무호흡 환자에서 당뇨병이 호발하는 것으로 생각되었으나 최근 많은 연구 결과를 통해 비만과는 독립적으로 두 질환이 밀접한 연관성을 가지고 있는 것으로 드러났다(4).

West 등의 연구(5)에서는 약 23%의 남성 당뇨병 환자에

가톨릭대학교 의과대학 내과학교실

Division of Pulmonary, Critical Care, and Sleep Medicine, Department of Internal Medicine, The Catholic University of Korea, College of Medicine, Seoul, Korea

Corresponding author: Sang Haak Lee, Division of Pulmonary, Critical Care, and Sleep Medicine, Department of Internal Medicine, The Catholic University of Korea, College of Medicine, 620-56 Jeonnon 1-dong, Dongdaemun-gu, Seoul 130-709, Korea
Tel: (02) 958-2114, Fax: (02) 968-7250
E-mail: mdlee@catholic.ac.kr

서 폐쇄성 수면무호흡이 동반되었으며 Foster 등의 연구(6)에서는 비만한 제2형 당뇨병 환자의 75%가 중등도 이상의 심한 폐쇄성 수면무호흡을 보이는 것으로 나타났다. 여러 연구를 통해서 두 질환이 밀접하게 연관되어 있는 것으로 나타났지만, 폐쇄성 수면무호흡이 제2형 당뇨병의 발생에 있어서 중요한 위험 인자로 작용하는지 혹은 반대로 만성적인 고혈당이 폐쇄성 수면무호흡의 발생에 영향을 주는지에 대해서는 아직 명확하게 밝혀져 있지 않다.

본 론

1. 제2형 당뇨병의 발생에서 폐쇄성 수면무호흡의 영향

초기 몇몇 연구(5)에서 제2형 당뇨병의 발생에 폐쇄성 수면무호흡이 깊이 관여하는 것으로 나타났으나 이는 소수의 선별된 대상을 중심으로 연구가 시행되었다는 것이 한계점으로 지적된 바 있다. 그 이후 비만의 영향을 배제한 후에 수면다원검사를 시행하여 폐쇄성 수면무호흡의 정도에 따른 당뇨병의 유병률을 관찰한 연구에서는 폐쇄성 수면무호흡의 정도가 심할수록 인슐린 저항성이 증가하는 것으로 나타났다(4). 또 다른 연구로 총 1,387명을 대상으로 대규모

로 시행된 Wisconsin 수면 연구에서 초반에는 두 질환이 밀접하게 관련이 있는 것으로 결론을 내렸으나, 그 후 4년간 진행된 추적 연구에서는 기저의 폐쇄성 수면무호흡이 당뇨병의 발병에 중요한 영향을 끼치지 않는 것으로 드러나(7), 현재까지는 제2형 당뇨병과 폐쇄성 수면무호흡의 연관성에 대해서 정확한 결론을 내리기는 어렵다.

2. 제2형 당뇨병 환자의 혈당 조절에서 폐쇄성 수면무호흡의 영향

당뇨병환자에서 수면의 질과 수면지속시간은 당화혈색소의 중요한 예측인자이다(8). 몇몇 연구를 통해 폐쇄성 수면무호흡 환자에게 지속적 기도양압 치료를 시행한 결과 인슐린 민감도(9)와 혈당 조절(10) 및 당화혈색소 수치(11)가 향상 된다고 보고된 바 있다. 그러나 최근 연구(12)에 따르면 당뇨병이 없는 환자를 대상으로 6주 동안 지속적 기도양압 치료를 시행할 경우 낮 동안의 혈압은 감소하나 인슐린 저항성은 변화가 없었으며, 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 3개월 동안 지속적 기도양압 치료를 시행한 연구(13)에서도 당화혈색소의 향상을 보여주지 못했다. 이렇게 서로 상충되는 결과는 환자군의 크기 및 치료 기간의 차이 혹은 연구 기간 동안 체내 지방 분포의 변화 등으로 인한 것으로 여겨진다(14). 비만한 폐쇄성 수면무호흡 환자를 대상으로 하루에 4시간 이상 지속적 기도양압 치료를 12주간 시행한 최근 연구(15)에서도 내장 지방은 감소하였지만 혈당의 조절 및 인슐린 저항성에 대해서는 의미 있는 변화를 보여주지 못했다.

3. 대사증후군의 구성요소로서의 폐쇄성 수면무호흡의 영향

폐쇄성 수면무호흡 환자는 비만과 무관하게 대사증후군의 양상을 나타내고(16) 무호흡의 정도가 심할수록 대사성 증후군이 호발한다고 알려져 있다(17). 또한 역으로 대사증후군을 보이는 환자는 폐쇄성 수면무호흡의 위험도가 2.6 배 증가한다는 보고도 있다(18).

4. 폐쇄성 수면무호흡이 포도당 대사 장애를 유발하는 기전

1) 교감신경계의 활성화

교감신경계는 포도당과 지방의 대사 조절에 중요한 역할을 한다(19). 폐쇄성 수면무호흡 환자는 밤 동안의 저산소증 및 각성의 반복으로 인해서 수면 시뿐만 아니라(20) 깨어 있을 때에도 교감신경계가 활성화 되어 있다(21). 이러한 교감신경계의 활성화는 근육에서 글루카곤의 분해를 촉진시키고 간에서 혈중으로 포도당의 배출을 증가시키며 지

방분해를 자극하여 유리지방산의 분비를 증가시켜 포도당에 대한 체내 항상성에 영향을 미치게 된다. 주로 밤 동안의 저산소증이 교감신경 활성화에 주요한 역할을 하는 것으로 생각되지만(22) 수면무호흡 후 발생하는 반복적인 각성이 이를 더욱 더 악화시키는 것으로 알려져 있다(23).

2) 저산소증의 직접적인 영향

반복적으로 산소 포화도가 변함으로써 발생하는 간헐적인 저산소증은 인슐린 민감도를 감소시켜 내당능 장애를 악화시킨다(24). Polotsky 등(25)은 비만한 쥐를 12주간 간헐적으로 저산소증에 노출 시킨 실험을 통해 혈중 공복 인슐린의 증가와 내당능 장애를 보고한 바 있고, Iiyori 등(26)은 비만의 영향을 배제한 동물실험을 통해 간헐적인 저산소증이 체내 인슐린에 대한 민감도와 근육의 포도당 이용을 감소시킨다는 것을 증명하였다. 또한 이 실험에서 인슐린에 대한 민감도 저하는 자율신경계의 활성을 막는 약제로도 예방되지 않아 인슐린에 대한 저항성은 자율신경계의 활성화와 무관하게 발생하는 것으로 설명하였다.

폐쇄성 수면무호흡에서 관찰되는 주기적인 재산소화는 활성 산소의 발생을 증가시켜 산화 스트레스를 유발하며(27) 산화 질소의 생체 이용률을 감소시키고, 지질을 과산화 시키며 nuclear factor- κ B, hypoxia-inducible factor 1와 같은 전사 인자를 상향조절 한다. 이러한 산화 스트레스의 증가가 수면 무호흡 환자에서 인슐린 저항성과 당뇨병의 발생에 중요한 기전을 하는 것으로 생각되지만 아직 정확한 기전은 알려져 있지 않으며 사람을 대상으로 한 연구 결과는 여전히 매우 제한적인 실정이다.

3) 수면 분절과 수면 소실

폐쇄성 수면무호흡은 대부분의 환자에서 전체 수면시간을 감소시키고 수면 분절을 동반한다(28). 일반적으로 수면시간의 단축과 수면 분절은 수면장애가 없는 경우에도 포도당 대사에 악영향을 끼치는 것으로 알려지고 있는데, 이러한 연구들의 대부분은 당뇨병이 없던 환자에서 수면시간을 줄이거나 혹은 수면의 시작 및 유지를 방해한 경우 당뇨병의 발병이 증가했다고 보고한 것들이고 수면무호흡의 가능성이 있는 환자를 대상으로 연구가 이루어지진 않았다. The Nurses Health Study(29)에서는 코골이가 없는 경우에도 수면시간이 감소함에 따라 당뇨병의 발병이 증가한다는 결과를 보여 주었다. 6일 동안 하루 4시간으로 수면을 제한한 군과 7일간 하루 12시간 숙면을 취한 군을 비교한 또 다른 연구(30)에서 포도당에 대한 급성 인슐린 반응이 수면을 제한한 군에서 30% 정도 감소하였다. 또한 젊고 마

른 체형의 성인에서 수면을 1주일 미만으로 제한하면 포도당 대사 정도가 내당능 장애를 보이는 고령의 성인과 유사한 정도로 악화 되었다고 보고한 결과도 있다. 이 후 시행된 2차 연구(31)에서는 하루 4시간으로 2일 동안 수면을 제한한 후 다음 2일 동안은 하루 10시간으로 수면 시간을 연장 하였을 때, 수면을 제한한 경우에서 아침 혈당은 증가하고 인슐린 수치는 감소하는 결과를 보여주었다.

폐쇄성 수면무호흡은 잦은 각성을 유발하여 수면을 분절시키고 서파 수면의 비율을 낮추며 이는 수면시간의 감소와는 독립적으로 포도당 대사에 영향을 끼친다. 최근 연구(32)로 젊고 건강한 성인을 대상으로 2일간은 정상적으로 수면을 취하게 하고 다음 3일 동안은 전체 수면 시간은 유지하게 하면서 소음을 발생시켜 서파 수면만을 선택적으로 억제한 실험결과를 보면, 인슐린 감수성이 현저히 감소 할 뿐 아니라 보상적인 인슐린의 증가도 나타나지 않아 당뇨병의 위험도가 증가한다고 하였다. 이 때 인슐린 감수성의 감소 정도는 서파 수면의 감소 정도와 밀접하게 관련이 있으나 수면 분절의 정도와는 관련이 없었는데, 이는 폐쇄성 수면무호흡 환자에서 서파 수면의 감소로 인한 수면의 질 저하가 당뇨병 유발에 있어 중요한 인자로 작용함을 의미한다. 다른 연구(33)에서는 서파 수면을 억제하면 혈중 catecholamine이 증가하였는데 이는 수면 분절의 정도와 연관이 깊다고 보고 하였다. 이러한 결과는 수면무호흡 환자의 수면 분절은 자율신경계를 활성화시켜 catecholamine의 분비 및 대사율을 높임에 의해 포도당 대사에 영향을 미친다는 것을 의미한다.

4) 시상하부-뇌하수체-부신 기능장애

저산소증과 수면 분절은 시상하부-뇌하수체-부신 간의 호르몬 축의 활성화 및 과도한 코티졸 분비를 유발하여 인슐린 민감도 및 인슐린 분비를 저하시킨다(34).

5) 전신적 염증

폐쇄성 수면무호흡 환자에서는 비만과 무관하게 단핵구 및 림프구의 활성화도가 증가되고 더불어 염증성 표지자도 증가하는 것으로 알려져 있다(35). 이는 주로 간헐적인 저산소증으로 인한 것이지만 자율신경계의 활성화도 중요한 역할을 하는 것으로 여겨진다.

6) Adiponectin

Adiponectin은 항동맥경화작용과 항염증작용을 통해 인슐린 민감도를 증가시키며(36), 일반적으로 인슐린 저항성이 높은 상태에서 혈중 adiponectin의 수치는 떨어진다(37).

폐쇄성 수면무호흡 환자에서도 혈중 leptin은 증가하지만 adiponectin은 감소되어 있다(38). 수면무호흡 환자에서 혈중 adiponectin의 감소는 반복적인 저산소증 및 수면 증가성에 의한 교감신경계의 활성화 때문으로 여겨지고 있으나(39) 이러한 소견이 비만의 여부와 무관한 결과인지에 대해서는 아직 뚜렷하지 않다.

당뇨병으로 인한 자율신경계의 기능장애는 수면무호흡의 위험을 증가시킨다. Sleep Heart Health Study(40)에서 당뇨병 환자가 당뇨병이 없는 환자보다 중추성 수면 장애를 보이는 경우가 더 많은 것으로 조사되었다. 또 다른 연구(41)에서는 당뇨병성 자율신경병증이 이산화탄소에 대한 중추성 화학감수성을 증가시키고 말초성 화학감수성은 감소시키기 때문에 자율신경병증 환자의 30%에서 폐쇄성 수면무호흡/저호흡이 발생하는 것으로 보고하였다.

결론

폐쇄성 수면무호흡이 심혈관 질환의 발생 및 사망에 있어 중요한 위험인자라는 것은 잘 알려진 사실이다(42,43). 최근 여러 연구에서 폐쇄성 수면무호흡이 인슐린 저항성 및 포도당 대사 이상과 밀접한 관련이 있으며 또한 제2형 당뇨병 환자에서 다수 관찰되는 것으로 보고하고 있다(44). 폐쇄성 수면무호흡에서 제2형 당뇨병의 발생이 증가하는 기전으로는 낮 동안의 졸림으로 인한 신체활동도의 감소뿐만 아니라 교감신경계의 항진, 간헐적인 저산소증, 수면 분절, 호르몬 분비의 이상, adiponectin의 감소 및 염증성 사이토카인의 증가 등이 있다. 현재까지의 연구결과에 의하면 임상에서는 제2형 당뇨병 환자를 볼 때 폐쇄성 수면무호흡의 공존 가능성을 고려하거나 반대로 폐쇄성 수면무호흡으로 진단된 환자에서는 내당능 장애의 가능성을 염두에 두어야 한다. 향후 두 질환 사이에 존재할 수 있는 교란변수를 배제한 상태에서 신뢰 할 수 있고 비용적인 측면에서 효율적인 방법으로 환자를 선별하여 이를 통한 장기간의 대규모 연구가 필요하다.

중심 단어 : 폐쇄성 수면무호흡 · 제2형 당뇨병 · 인슐린 저항성 · 내당능 장애.

REFERENCES

1. Zimmet P, Alberti KG, Shaw J. Global and societal implications of the diabetes epidemic. *Nature* 2001; 414:782-787
2. Mokdad AH, Bowman BA, Ford ES, Vinicor F, Marks JS, Koplan JP. The continuing epidemics of obesity and diabetes in the United States. *JAMA* 2001;286:1195-1200
3. Young T, Shahar E, Nieto FJ, Redline S, Newman AB, Gottlieb DJ,

- Walsleben JA, Finn L, Enright P, Samet JM: Sleep Heart Health Study Research Group. Predictors of sleep disordered breathing in community-dwelling adults: the Sleep Heart Health Study. *Arch Intern Med* 2002;162:893-900
4. Punjabi NM, Shahar E, Redline S, Gottlieb DJ, Givelber R, Resnick HE; Sleep Heart Health Study Investigators. Sleep-disordered breathing, glucose intolerance, and insulin resistance: the Sleep Heart Health Study. *Am J Epidemiol* 2004;160:521-530
 5. West SD, Nicoll DJ, Stradling JR. Prevalence of obstructive sleep apnoea in men with type 2 diabetes. *Thorax* 2006;61:945-950
 6. Foster GE, Kuna ST, Sanders MHL. Sleep apnea in obese adults with type 2 diabetes: baseline results from sleep AHEAD study [abstract]. *Sleep* 2005;25:66
 7. Reichmuth KJ, Austin D, Skatrud JB, Young T. Association of sleep apnea and type II diabetes: a population-based study. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:1590-1595
 8. Knutson KL, Ryden AM, Mander BA, Van Cauter E. Role of sleep duration and quality in the risk and severity of type 2 diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 2006;166:1768-1774
 9. Harsch IA, Schahin SP, Brückner K, Radespiel-Troger M, Fuchs FS, Hahn EG, Konturek PC, Lohmann T, Ficker JH. The effect of continuous positive airway pressure treatment on insulin sensitivity in patients with obstructive sleep apnoea syndrome and type 2 diabetes. *Respiration* 2004;71:252-259
 10. Babu AR, Herdegen J, Fogelfeld L, Shott S, Mazzone T. Type 2 diabetes, glycemic control, and continuous positive airway pressure in obstructive sleep apnea. *Arch Intern Med* 2005;165:447-452
 11. Hassaballa HA, Tulaimat A, Herdegen JJ, Mokhlesi B. The effect of continuous positive airway pressure on glucose control in diabetic patients with severe obstructive sleep apnea. *Sleep Breath* 2005;9:176-180
 12. Coughlin SR, Mawdsley L, Mugarza JA, Wilding JP, Calverley PM. Cardiovascular and metabolic effects of CPAP in obese men with OSA. *Eur Respir J* 2007;29:720-727
 13. West SD, Nicoll DJ, Wallace TM, Matthews DR, Stradling JR. Effect of CPAP on insulin resistance and HbA1c in men with obstructive sleep apnoea and type 2 diabetes. *Thorax* 2007;62:969-974
 14. Tasali E, Mokhlesi B, Van Cauter E. Obstructive sleep apnea and type 2 diabetes: interacting epidemics. *Chest* 2008;133:496-506
 15. Trenell MI, Ward JA, Yee BJ, Phillips CL, Kemp GJ, Grunstein RR, Thompson CH. Influence of constant positive airway pressure therapy on lipid storage, muscle metabolism and insulin action in obese patients with severe obstructive sleep apnoea syndrome. *Diabetes Obes Metab* 2007;9:679-687
 16. 주순재 · 신 철. 수면무호흡장애와 대사적 기능장애. *수면 · 정신생리* 2005;12:17-22
 17. Gruber A, Horwood F, Sithole J, Ali NJ, Idris I. Obstructive sleep apnoea is independently associated with the metabolic syndrome but not insulin resistance state. *Cardiovasc Diabetol* 2006;5:22
 18. Lam JC, Lam B, Lam CL, Fong D, Wang JK, Tse HF, Lam KS, Ip MS. Obstructive sleep apnea and the metabolic syndrome in community-based Chinese adults in Hong Kong. *Respir Med* 2006;100:980-987
 19. Nonogaki K. New insights into sympathetic regulation of glucose and fat metabolism. *Diabetologia* 2000;43:533-549
 20. 윤 탁 · 정도연 · 김의중 · 박해정. 폐쇄성 수면무호흡증에서 지속적 상기도 양압술 시행이 교감신경계 활성화에 끼치는 영향: 심전도 스펙트럼 분석. *수면 · 정신생리* 2000;7:43-50
 21. Narkiewicz K, Somers VK. Sympathetic nerve activity in obstructive sleep apnoea. *Acta Physiol Scand* 2003;177:385-390
 22. Xie A, Skatrud JB, Puleo DS, Morgan BJ. Exposure to hypoxia produces long-lasting sympathetic activation in humans. *J Appl Physiol* 2001;91:1555-1562
 23. Loreda JS, Ziegler MG, Ancoli-Israel S, Clausen JL, Dimsdale JE. Relationship of arousals from sleep to sympathetic nervous system activity and BP in obstructive sleep apnea. *Chest* 1999;166:655-659
 24. Iiyori N, Alonso LC, Li J, Sanders MH, Garcia-Ocana A, O'Doherty RM, Polotsky VY, O'Donnell CP. Intermittent hypoxia causes insulin resistance in lean mice independent of autonomic activity. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:851-857
 25. Polotsky VY, Li J, Punjabi NM, Rubin AE, Smith PL, Schwartz AR, O'Donnell CP. Intermittent hypoxia increases insulin resistance in genetically obese mice. *J Physiol* 2003;552:253-264
 26. Iiyori N, Alonso LC, Li J, Sanders MH, Garcia-Ocana A, O'Doherty RM, Polotsky VY, O'Donnell CP. Intermittent hypoxia causes insulin resistance in lean mice independent of autonomic activity. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:851-857
 27. Lavie L. Obstructive sleep apnoea syndrome: an oxidative stress disorder. *Sleep Med Rev* 2003;7:35-51
 28. 이진성 · 정도연. 폐쇄성 수면무호흡증에서 지속적 상기도 양압술 압력 처방 검사 시 나타나는 수면분절의 감소. *수면 · 정신생리* 2008;15:82-86
 29. Ayas NT, White DP, Al-Delaimy WK, Manson JE, Stampfer MJ, Speizer FE, Patel S, Hu FB. A prospective study of self-reported sleep duration and incident diabetes in women. *Diabetes Care* 2003;26:380-384
 30. Spiegel K, Leproult R, Van Cauter E. Impact of sleep debt on metabolic and endocrine function. *Lancet* 1999;354:1435-1439
 31. Spiegel K, Knutson K, Leproult R, Tasali E, Van Cauter E. Sleep loss: a novel risk factor for insulin resistance and Type 2 diabetes. *J Appl Physiol* 2005;99:2008-2019
 32. Tasali E, Leproult R, Ehrmann DA, Van Cauter E. Slow-wave sleep and the risk of type 2 diabetes in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008;105:1044-1049
 33. Tiemeier H, Pelzer E, Jonck L, Moller HJ, Rao ML. Plasma catecholamines and selective slow wave sleep deprivation. *Neuropsychobiology* 2002;45:81-86
 34. Follenius M, Brandenberger G, Bandsapt JJ, Libert JP, Ehrhart J. Nocturnal cortisol release in relation to sleep structure. *Sleep* 1992;15:21-27
 35. Alberti A, Sarchielli P, Gallinella E, Floridi A, Floridi A, Mazzotta G, Gallai V. Plasma cytokine levels in patients with obstructive sleep apnea syndrome: a preliminary study. *J Sleep Res* 2003;12:305-311
 36. Matsuzawa Y, Funahashi T, Kihara S, Shimomura I. Adiponectin and metabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vase Biol* 2004;24:29-33
 37. Harsch IA, Wallaschofski H, Koebnick C, Pour Schahin S, Hahn EG, Ficker JH, Lohmann T. Adiponectin in patients with obstructive sleep apnea syndrome: course and physiological relevance. *Respiration* 2004;71:580-586
 38. Tatsumi K, Kasahara Y, Kurosu K, Tanabe N, Takiguchi Y, Kuriyama T. Sleep oxygen desaturation and circulating leptin in obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. *Chest* 2005;127:716-721
 39. Somers VK, Dyken ME, Clary MP, Abboud FM. Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea. *J Clin Invest* 1995;96:1897-1904
 40. Resnick HE, Redline S, Shahar E, Gilpin A, Newman A, Walter R, Ewy GA, Howard BV, Punjabi NM; Sleep Heart Health Study. Diabetes and sleep disturbances: findings from the Sleep Heart Health Study. *Diabetes Care* 2003;26:702-709
 41. Bottini P, Dottorini ML, Cristina Cordoni M, Casucci G, Tantucci C. Sleep disordered breathing in nonobese diabetic subjects with autonomic neuropathy. *Eur Respir J* 2003;22:654-660
 42. 문화식. 수면과 관련된 호흡장애가 심혈관계의 기능변화에 미치는 영향. *수면 · 정신생리* 1997;4:139-139
 43. Yaggi HK, Concato J, Kernan WN, Lichtman JH, Brass LM, Mohsenin V. Obstructive sleep apnea as a risk factor for stroke and death. *N Engl J Med* 2005;353:2034-2041
 44. 이상학. 폐쇄성수면무호흡과 대사증후군. *수면 · 정신생리* 2007;14:73-78