

폐경이 폐쇄성 수면무호흡에 미치는 영향 Effects of Menopause on Obstructive Sleep Apnea

신 재 공

Jaegong Cyn

■ ABSTRACT

Obstructive sleep apnea is a common sleep disorder that predominantly affects adult men than women. However, the prevalence in women increases with menopause dramatically. Menopause has long been described as a risk factor for obstructive sleep apnea. Recent large well-designed population studies support that menopause increases the risk for sleep-disordered breathing. The mechanism of that hypothesis is not yet clear. But, the decline in progesterone has been thought to influence the development of obstructive sleep apnea because progesterone is a respiratory stimulant and plays a protective role against sleep apnea. Increased visceral obesity and hypertension as major symptoms of metabolic syndrome are also associated with menopause and place women at increased risk for obstructive sleep apnea and other serious health problem. Hormone replacement therapy has been associated with a lower prevalence of sleep apnea. But, relative risk and benefits of hormone replacement therapy compared with other treatment options will require thorough consideration for each individual woman. Finally, attention should be drawn to the need for obstructive sleep apnea evaluation in perimenopausal and postmenopausal women. *Sleep Medicine and Psychophysiology* 2010 ; 17(1) : 11-15

Key words: Menopause · Obstructive sleep apnea.

서 론

폐경은 난소기능이 영구적으로 정지하는 것을 의미한다. 여성의 노화과정 중에 정상적으로 일어나는 현상의 하나이다. 폐경을 전후로 생물학적 변화 이외에도 심리적인 변화를 거치면서 여러 가지 다양한 증상을 경험하게 된다. 이러한 다양한 증상들 가운데 수면과 관련된 증상들도 매우 흔하게 나타난다(1). 폐경 이후에 여성의 반수 이상에서 불면증을 호소하고 수면호흡장애도 폐경 전에 비하여 두드러진 증가를 보이고 있다. 수면구조의 변화도 동반되어 렘수면 잠복기가 길어지고 서파수면이 감소하며 수면분절이 심해지면서 수면 효율이 떨어지고 주간피로감을 호소하게 된

다(2).

폐쇄성 수면무호흡은 흔한 수면질환 중에 하나로 반복적인 상기도 폐쇄를 특징으로 한다. 폐쇄성 수면무호흡은 심혈관계 및 뇌혈관계 합병증을 초래할 가능성이 높은 것으로 알려져 있다(3-8). 그러므로 폐쇄성 수면무호흡은 공공보건에 큰 부담을 주는 질환이라고 할 수 있다.

이에 저자는 폐경 이후에 두드러지는 수면장애 가운데 폐쇄성 수면무호흡증과 관련하여 보다 자세하게 설명해보고자 한다.

본 론

1. 폐 경

폐경은 여성에 있어서 중년으로 이행하는 시기의 근거점이 되는 시점이다. 여성의 생리 주기가 불규칙하다는 점을 감안하여 무월경이 12개월 이상 지속되었을 때만 정의 내릴 수 있다. 서구 여성의 폐경 시작 연령은 평균 51.4세이며 범위는 40세부터 58세까지 매우 폭넓게 분포하고 있다. 과거에는 폐경을 여성호르몬과 황체호르몬의 근원이 되어왔던 난소의 낭포가 단순히 모두 고갈되어 없어진 결과로 일

Received: April 19, 2010 / Revised: May 3, 2010

Accepted: May 17, 2010

용인정신병원 정신과

Department of Psychiatry, Yongin Mental Hospital, Yongin, Korea

Corresponding author: Jaegong Cyn, Department of Psychiatry, Yongin Mental Hospital, 4 Sangha-dong, Giheung-gu, Yongin 446-769, Korea

Tel: 031) 288-0224, Fax: 031) 258-9515

E-mail: ionyou@nate.com

어나는 현상이라고 생각해 왔다. 그러나 최근 들어서는 단기간의 시점 동안에 폐경이 일어난다고 보다는 여러 세월을 걸쳐 천천히 진행되는 과도기적 이행 과정으로 이해하고 있다. 다양한 경과와 사건들이 폐경이 시작되기 몇 년 전부터 시작하여 폐경 이후에도 몇 년간 지속되어 나타난다. 이러한 폐경전후기의 발달적 이행과정은 신체의 내분비계와 중추신경계에서 복잡하고도 상호적인 변화들이 순차적으로 일어나는 매우 역동적인 과정이라고 볼 수 있다(9,10).

폐경과 관련된 용어와 단계는 다음과 같다(11). 전기 폐경이행단계(early menopausal transition stage)는 난포자극호르몬이 증가되어 있고 생리주기의 길이가 정상주기보다 7일 이상 차이가 나는 것을 특징으로 하는 시기이다. 난포자극호르몬이 증가한 이유는 여성호르몬과 황체호르몬에 의해서 이루어져 왔던 시상하부의 정상적인 음성 되먹임 기전이 없어졌기 때문이다. 후기 폐경이행단계(late menopausal transition stage)는 생리주기가 2회 이상 나타나지 않으면서 무월경의 기간이 60일 이상 지속되는 현상을 특징으로 한다. 전기와 마찬가지로 난포자극호르몬은 증가된 상태를 보인다. 폐경이후단계도 여러 단계로 나뉜다. 전기 폐경이후단계(early postmenopausal stage)는 마지막 생리주기 이후부터 5년간으로 정의하는데, 최초 1년과 이후 4년의 시기로 더욱 세분화될 수 있다. 후기 폐경이후단계는 전기 폐경이후단계 이후부터 사망까지의 기간으로 정의할 수 있다.

이러한 폐경 단계들과 관련 증상과 징후들의 시점은 여성 개개인마다 차이가 크다. 여러 요인이 폐경 시점에 영향을 끼치는 요인으로 거론되는데, 흡연, 비만, 인종 등과 같은 요인들 이외에도 초경연령, 모유수유기간, 피임약 사용기간 등과 같은 요인들도 포함된다. 안면홍조, 야간발한 등과 같은 폐경과 특징적으로 관련된 혈관운동 징후나 증상도 폐경의 어느 한 단계에 국한하여 특이적으로 나타난다고 하기에는 곤란할 정도로 워낙 다양하게 나타난다. 그러므로 폐경의 시점과 지속기간을 예측한다는 것은 거의 불가능하다.

2. 폐쇄성 수면무호흡

폐쇄성 수면무호흡은 성인 남성에서 주로 나타나는 수면 질환이다. 일반적으로 남성 성인의 4%, 여성 성인의 2%가 이 질환을 가지고 있을 정도로 유병율이 높으면서 남성에서 흔하다(12). 7, 80년대에 주로 시행된 초기의 역학 연구에서는 주로 남성을 대상으로 이루어졌기 때문에 남녀비가 10배 이상 차이 나는 결과를 보인 연구들도 있다(13,14). 그러나 이후의 연구에서 폐경 이후에 폐쇄성 수면무호흡의 유병율이 급격히 증가하는 것이 보고되면서 폐경은 수면호흡

폐경과 수면무호흡

장애의 위험인자로 대두되기 시작하였다(15). 물론 이전의 연구결과들은 표본수가 적고, 월경력이나 호르몬 측정보다는 나이 기준으로 폐경군을 선발하였고, 비만이나 나이와 같은 요인을 통제하지 못하였으며, 수면장애 진료실로 의뢰되는 과정에서의 오류 등과 같은 여러 요인으로 인하여 일치된 결론을 내기는 어려운 것도 사실이었다(16,17). 그러나 최근에 잘 짜여진 대규모의 인구집단에 대한 연구에서는 폐경이 수면호흡장애의 위험을 증가시킨다는 일치된 결과를 보이고 있다(18,19).

우선 Bixler 등의 연구를 예로 들 수 있다(18). 이 연구는 무작위 전화접촉으로 모집한 1,000여명의 여성과 741명의 남성에게 수면다원검사를 실시한 것을 토대로 진행된 연구이다. 우선 유병율의 차이에서부터 폐경이 미치는 영향력을 알 수 있다. 모든 연령대를 통틀어서 수면호흡장애의 남녀 비율이 남성 3.3명에 여성 1명으로 예상처럼 남성에서 우월하게 높게 나타났다. 그러나 폐경 후의 연령대에서는 나이와 비만을 비슷하게 짝지은 남녀 비교에서 남성 1.44명에 여성 1명으로 나타나 전체 연령대의 남녀비에 비하여 여성의 비율이 한층 높아졌음을 알 수 있다. 또한 폐경을 전후로 한 비교에서도 폐경후 여성은 폐경전 여성에 비하여 수면호흡장애의 비율이 유의하게 높게 나타났다. 무호흡저호흡지수가 15 이하이면서 코골이를 동반한 정도의 수면호흡장애의 유병율은 폐경전 여성이 3.2%였고 호르몬대체요법을 하지 않는 폐경후 여성에서는 9.7%였다. 무호흡저호흡지수가 15 이상인 중등도 이상의 수면호흡장애는 폐경전 여성이 0.6%였고 호르몬대체요법을 하지 않는 폐경후 여성에서는 2.7%였다. 나이나 비만지수와 같이 이미 알려진 위험요인들을 보정한 이후에도 유병율의 차이는 유의한 것으로 나타났다.

또 다른 예는 Young 등의 연구에서 찾을 수 있다(19). 이 연구는 위스콘신 수면 전향연구(Wisconsin sleep cohort study)에 참여하고 있는 589명의 중년 여성에게 수면다원검사를 실시한 연구이다. 이 연구는 폐경 단계를 보다 자세하게 구분하였기 때문에 폐경전후기나 폐경이후단계 뿐만 아니라 폐경이전단계에 대해서도 유병율과 교차비를 구할 수 있었다. 무호흡저호흡지수가 5 이상으로 수면호흡장애가 존재하는 여성에서는 폐경전보다 폐경후에 여성이 2.6배 더 많았다. 무호흡저호흡지수를 15 이상인 경우로 중등도 이상의 수면호흡장애를 가지고 있는 여성을 대상으로 하였을 때는 폐경후의 경우가 3.5배 더 높은 것으로 나타났다. 폐경전후기의 여성은 폐경전 여성에 비해서는 유의한 차이의 교차비를 보이지는 않았다. 어쨌거나 폐경전후기 이행 단계를 거치면서 수면호흡장애의 위험은 증가한다는 사실을

연구를 통하여 알 수 있다. 또한 마지막 생리주기 이후에도 5년 정도까지는 무호흡저호흡지수가 선형으로 증가하는 결과를 보였다. 이 연구가 다른 연구와 차별되는 점은 수면호흡장애의 위험요인으로 알려진 나이, 체질량지수, 흡연, 음주 등을 보정하여 분석을 하였다는 점이다. 이러한 요인을 감안하여 통계분석을 하였어도 폐경이 수면호흡장애의 독립적인 위험요인으로 드러난 결과를 얻었다.

3. 황체호르몬

폐경이 수면호흡장애의 위험을 증가시키는 기전은 여러 가지로 생각해 볼 수 있다. 가장 가능성이 높은 기전은 폐경에 의한 여성호르몬과 황체호르몬의 감소를 들 수 있다(15). 황체호르몬은 휴식시 환기량을 증가시키고, 저산소성 환기반응을 높이고, 상기도 폐쇄를 줄이며, 턱끝혀근(genioglossus muscle)의 긴장도를 증가시키는 등의 작용을 하기 때문에 호흡을 자극하고 폐쇄성 수면무호흡에는 예방적인 역할을 한다고 알려져 왔다(20-22). 황체호르몬이 가장 높은 수준으로 올라가는 생리주기의 황체기에도 정상 여성들은 환기력이 늘어나는 것을 체험하게 된다. 경구용 황체호르몬을 투여하였을 때도 남녀 폐쇄성 수면무호흡 환자들 모두에서 경미하긴 하지만 환기관련 지표들이 증가하게 됨을 알 수 있다. 폐쇄성 수면무호흡이 가지고 있는 폐경 여성에게 황체호르몬을 투여하였을 때도 무호흡이나 저호흡이 뚜렷하게 감소하지는 않았으나 환기량이 증가하는 결과를 보였다(23). 호르몬 대체요법이 폐경여성에서 폐쇄성 수면무호흡을 개선하였다는 연구도 있다(24).

4. 비만과 고혈압

폐경 전후와 이후 몇 년 동안은 체중증가가 특징적으로 나타난다. 폐경 자체에 기인된 것도 있겠지만 정상적인 노화 과정 때문일 수도 있고 활동량이 줄어서 체중증가가 올 수도 있다(25). 원인이야 무엇이든지 간에 미국의 역학조사 연구결과를 보면 40~59세 여성의 37%가 체질량지수 30 이상의 비만으로 나타났다(26). 60세~74세의 고령 여성의 경우에도 35%가 비만인 경우로 나타났다(26). 비만은 수면호흡장애의 주요한 위험요인이기 때문에 비만하면 폐쇄성 수면무호흡이 많아지는 것은 당연한 현상이다(27).

폐경 이후에 고혈압의 유병율도 매우 급격하게 증가한다. 고혈압과 강한 연관성을 가지고 있는 것도 역시 비만과 수면호흡장애이다. 미국에서 실시된 국가건강영양조사연구에서(National Health and Nutrition Examination Survey, NHANES)에서도 체질량지수와 혈압이 강한 연관성을 보인다고 발표하였다(28). 체질량지수 25미만인 중년 여성의 경

우에는 10%만이 고혈압으로 판정되었지만 체질량지수가 30 이상인 중년 여성으로 국한하였을 때는 고혈압 유병율이 39%로 증가함을 알 수 있었다. 60~79세로 보다 고령의 여성인 경우에는 체질량지수가 25 미만인 경우에는 52%, 체질량지수가 30 이상인 경우에는 72%가 고혈압을 가지고 있는 것으로 나타났다. 정리하면, 중년 여성의 경우에 비만으로 인하여 고혈압과 수면호흡장애의 위험이 증가함을 알 수 있다.

5. 대사증후군

수면호흡장애가 비만, 복부지방, 고혈압 등과 강한 연관성이 있다는 점에 근거하여 폐쇄성 수면무호흡이 대사증후군의 임상소견 중에 하나일 거라는 제안이 꾸준히 대두되고 있다(29). 대사증후군이란 복부비만, 고혈압, 인슐린저항성, 고혈당, 이상지혈증 등의 밀접한 연관성을 가진 증상군을 일컫는 질환으로 심혈관질환의 위험을 높이는 것으로 알려져 있다(30). 복부지방이 상기의 증상들 중에서 가장 먼저 발현되면서 중요한 증상으로 대사증후군의 주요한 결정요인으로 여겨진다. 대사증후군의 이러한 특징들은 폐경기 이행단계를 거치면서 더욱 두드러진다(30). 체중증가 여부와 상관없이 폐경기를 지나면서 지방을 제외한 체중은 줄고 지방성분은 늘어나게 된다. 또한 다른 부위에 비하여 복강 안이나 내장 쪽으로 지방이 우선적으로 분포하게 된다. 이러한 현상은 연령이나 총신체지방과 독립적으로 나타난다(30). 호르몬 대체요법으로 내장지방으로의 우선적 축적 현상이 줄어드는 것으로 보아 아마도 폐경과 관련된 호르몬의 변화가 기여할 것으로 추측된다(31). 내장지방은 특히 수면호흡장애와 강하게 연관성을 보이며 일부에서는 수면호흡장애를 초래하는 주범으로 의심받고 있다(29). 지방축적 특히 내장 지방축적이 수면호흡장애의 위험을 높인다고 알려져 있다.

정리하면, 폐경으로 인하여 여성호르몬과 황체호르몬의 호흡증진효과가 줄어들고 내장지방이 증가하기 때문에 젊은 여성에 비하여 수면호흡장애의 위험이 두 배 정도 늘어난다고 보여진다. 중년 여성에서 보이는 고혈압과 비만도 수면호흡장애 및 심혈관계 질환이나 2형 당뇨의 위험요인으로 작용한다.

6. 호르몬 대체요법

호르몬 대체요법은 호흡과 내장지방에 일부는 보탬이 된다. 역학연구에서 호르몬 대체요법은 폐경 여성의 폐쇄성 수면무호흡의 유병율을 낮추는 것으로 조사되었다(18,32). 마찬가지로 결론이 수면심장건강연구에서도 얻어졌다(33). 이

연구는 호르몬 대체요법을 받는 여성과 받지 않는 여성 간에 차이가 날 수 있는 교육수준, 체중, 건강인식 등과 같은 변수들을 통제한 이후에도 비슷한 결과를 얻어 더욱 의미 있다고 할 수 있다. 소규모 연구에서도 일치된 결과를 보이고 있다(34). 그러나 호르몬 대체요법이 효과적이고 바람직한 치료라고 결론 내리기는 아직은 이르다고 할 수 있다. 대규모의 연구가 진행된 바 없고 치료 반응의 개인차가 워낙 다양하기 때문이다. 가령 호르몬이 수면호흡장애에 어떠한 영향을 미친다고 가정을 한다고 하여도 그 기전이 아마도 수면호흡장애에 모든 사례에 잘 알려진 경로를 통하지는 않을 것이라 생각된다. 또한 호르몬 대체요법으로 초래되는 심각한 부작용을 무시할 정도는 아니기 때문에 다른 지속적상기도양압술이나 수술과 같은 다른 치료방법들과 비교하여 판단할 문제라고 보여진다. 물론 체중감소와 운동 등의 기본적인 치료계획들은 당연히 포함되어야 한다.

결론

폐쇄성 수면무호흡은 매우 흔한 수면 질환으로써 여성보다는 성인 남성에서 주로 나타나는 특성을 가지고 있다. 그러나 성인 여성의 경우도 폐경을 전후로 하여 폐쇄성 수면무호흡의 유병율이 급격히 증가함을 알 수 있다. 폐경은 오래 전부터 폐쇄성 수면무호흡의 위험요인으로 알려져 왔다. 최근의 대단위 역학 연구에서도 이러한 가설을 지지하는 결과가 이어지고 있다. 그 기전이 확실히 규명된 것은 아니지만 폐경과 연관된 호르몬의 저하가 우선적으로 거론되고 있다. 폐경으로 황체호르몬이 감소하면 호흡을 자극하여 수면 무호흡을 예방하는 황체호르몬 고유의 역할이 줄어들어 그러한 결과가 나타난다는 설명이다. 또한 대사증후군의 중요 증상이면서 폐경과도 연관 있는 복부비만과 고혈압도 위험을 증가시키는 기전의 하나로 설명되고 있다. 호르몬 대체요법이 폐쇄성 수면무호흡의 유병율을 낮춘다는 언급도 있으나 다른 치료방법들과의 철저한 장단점 비교를 통하여 환자들에게 개별적으로 적용이 필요할 것으로 보인다. 마지막으로 진료과정에서 폐쇄성 수면무호흡을 평가시 폐경여성에게 보다 세심한 관심이 필요하다고 보여진다.

중심 단어 : 폐경 · 폐쇄성 수면무호흡.

REFERENCES

1. Montplaisir J, Lorrain J, Denesle R, Petit D. Sleep in menopause: differential effects of two forms of hormone replacement therapy. *Menopause* 2001;8:10-16
2. Moe KE. Reproductive hormones, aging, and sleep. *Semin Reprod*

- Endocrinol* 1999;17:339-348
3. Peker Y, Hedner J, Norum J, Kraiczki H, Carlson J. Increased incidence of cardiovascular disease in middle-aged men with obstructive sleep apnea: a 7-year follow-up. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:159-165
4. Dursunoglu N, Dursunoglu D. [Obstructive sleep apnea syndrome, endothelial dysfunction and coronary atherosclerosis]. *Tuberk Toraks* 2005;53:299-306
5. Dursunoglu D, Dursunoglu N, Evrengul H, Ozkurt S, Kuru O, Kilic M, Fisekci F. Impact of obstructive sleep apnoea on left ventricular mass and global function. *Eur Respir J* 2005;26:283-288
6. Dursunoglu N, Dursunoglu D. [The effects of obstructive sleep apnea hypopnea syndrome on cardiovascular system]. *Anadolu Kardiyol Derg* 2005;5:41-45
7. Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med* 2000;342:1378-1384
8. Guilleminault C, Connolly SJ, Winkle RA. Cardiac arrhythmia and conduction disturbances during sleep in 400 patients with sleep apnea syndrome. *Am J Cardiol* 1983;52:490-494
9. Santoro N, Brown JR, Adel T, Skurnick JH. Characterization of reproductive hormonal dynamics in the perimenopause. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:1495-1501
10. Wise PM, Krajnak KM, Kashon ML. Menopause: the aging of multiple pacemakers. *Science* 1996;273:67-70
11. Soules MR, Sherman S, Parrott E, Rebar R, Santoro N, Utian W, Woods N. Stages of Reproductive Aging Workshop (STRAW). *J Womens Health Gend Based Med* 2001;10:843-848
12. Young T, Evans L, Finn L, Palta M. Estimation of the clinically diagnosed proportion of sleep apnea syndrome in middle-aged men and women. *Sleep* 1997;20:705-706
13. Block AJ, Boysen PG, Wynne JW, Hunt LA. Sleep apnea, hypopnea and oxygen desaturation in normal subjects. A strong male predominance. *N Engl J Med* 1979;300:513-517
14. Guilleminault C, Quera-Salva MA, Partinen M, Jamieson A. Women and the obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 1988;93:104-109
15. Block AJ, Wynne JW, Boysen PG. Sleep-disordered breathing and nocturnal oxygen desaturation in postmenopausal women. *Am J Med* 1980;69:75-79
16. Dancey DR, Hanly PJ, Soong C, Lee B, Hoffstein V. Impact of menopause on the prevalence and severity of sleep apnea. *Chest* 2001;120:151-155
17. Sharkey KM, Bearpark HM, Acebo C, Millman RP, Cavallo A, Carskadon MA. Effects of menopausal status on sleep in midlife women. *Behav Sleep Med* 2003;1:69-80
18. Bixler EO, Vgontzas AN, Lin HM, Ten Have T, Rein J, Vela-Bueno A, Kales A. Prevalence of sleep-disordered breathing in women: effects of gender. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:608-613
19. Young T, Finn L, Austin D, Peterson A. Menopausal status and sleep-disordered breathing in the Wisconsin Sleep Cohort Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:1181-1185
20. Popovic RM, White DP. Upper airway muscle activity in normal women: influence of hormonal status. *J Appl Physiol* 1998;84:1055-1062
21. Dolly FR, Block AJ. Medroxyprogesterone acetate and COPD. Effect on breathing and oxygenation in sleeping and awake patients. *Chest* 1983;84:394-398
22. Skatrud JB, Dempsey JA, Kaiser DG. Ventilatory response to medroxyprogesterone acetate in normal subjects: time course and mechanism. *J Appl Physiol* 1978;44:393-344
23. Saarensanta T, Polo-Kantola P, Rauhala E, Polo O. Medroxyprogesterone in postmenopausal females with partial upper airway obstruction during sleep. *Eur Respir J* 2001;18:989-995

24. Wessstrom J, Ulfberg J, Nilsson S. Sleep apnea and hormone replacement therapy: a pilot study and a literature review. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2005;84:54-57
25. Macdonald HM, New SA, Campbell MK, Reid DM. Longitudinal changes in weight in perimenopausal and early postmenopausal women: effects of dietary energy intake, energy expenditure, dietary calcium intake and hormone replacement therapy. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003;27:669-676
26. Flegal KM, Carroll MD, Ogden CL, Johnson CL. Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999-2000. *JAMA* 2002;288:1723-1727
27. Young T, Peppard PE, Gottlieb DJ. Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:1217-1239
28. Brown CD, Higgins M, Donato KA, Rohde FC, Garrison R, Obarzanek E, Ernst ND, Horan M. Body mass index and the prevalence of hypertension and dyslipidemia. *Obes Res* 2000;8:605-619
29. Vgontzas AN, Bixler EO, Chrousos GP. Metabolic disturbances in obesity versus sleep apnoea: the importance of visceral obesity and insulin resistance. *J Intern Med* 2003;254:32-44
30. Carr MC. The emergence of the metabolic syndrome with menopause. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:2404-2411
31. Reubinoff BE, Wurtman J, Rojansky N, Adler D, Stein P, Schenker JG, Brzezinski A. Effects of hormone replacement therapy on weight, body composition, fat distribution, and food intake in early postmenopausal women: a prospective study. *Fertil Steril* 1995;64:963-968
32. Young T, Rabago D, Zgierska A, Austin D, Laurel F. Objective and subjective sleep quality in premenopausal, perimenopausal, and postmenopausal women in the Wisconsin Sleep Cohort Study. *Sleep* 2003;26:667-672
33. Shahar E, Redline S, Young T, Boland LL, Baldwin CM, Nieto FJ, O'Connor GT, Rapoport DM, Robbins JA. Hormone replacement therapy and sleep-disordered breathing. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:1186-1192
34. Manber R, Kuo TF, Cataldo N, Colrain IM. The effects of hormone replacement therapy on sleep-disordered breathing in postmenopausal women: a pilot study. *Sleep* 2003;26:163-168