

Antiepileptik İlaçların Kemik Yoğunluğuna ve Metabolizmasına Etkileri

The Effects of Antiepileptic Drugs on Bone Density and Metabolism

Zeynep AYDIN ÖZEMİR, Ayşe Destinâ YALÇIN

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, İstanbul



Dr. Zeynep AYDIN ÖZEMİR

Özet

Epilepsi ve epilepsi tedavisine yönelik ilaçların kemik mineralizasyonunu ve kalsiyum metabolizmasına etki ettiğine dair kanıtlar giderek artmaktadır. Klasik (fenobarbital, karbamazepin, VPA vs) ve bazı yeni antiepileptik ilaçlar (okskarbazepin, gabapentin) ile belirgin kemik mineral yoğunluğunda azalma birçok çalışmada gösterilmiştir. Kalsiyum metabolizmasındaki anormallerin bazı antiepileptiklerin sitokrom P450 enzim sistemini indükleyici etkileri ve böylece D vitamini düzeylerini azaltmaları ile ortaya çıktığı düşünülmektedir. Ancak VPA gibi bu sistemi baskılayan veya bu sisteme etki etmeyen antiepileptiklerin vitamin D metabolizmasına nasıl etki ettikleri bilinmemektedir. Bu yazıda, klasik ve yeni antiepileptik ilaçların kemik sağlığı ve kalsiyum metabolizmasına etkileri gözden geçirildi.

Anahtar sözcükler: Antiepileptik ilaçlar; kalsiyum metabolizması; kemik mineral yoğunluğunda azalma.

Summary

Proof that epilepsy and antiepileptic drugs affect bone mineral metabolism has increased. It has been demonstrated in many studies that both classic (e.g., phenobarbital, carbamazepine, valproate) and new antiepileptic drugs (e.g., oxcarbamazepine, gabapentin) decrease bone metabolism. Abnormalities in calcium metabolism often occur as result of inducing the cytochrome p450 enzyme system, and thus decreasing vitamin D level. However, the reason some antiepileptic drugs that suppress (e.g., valproate) or have no effect on this system also affect vitamin D metabolism is not known. In this article, the effect of classic and new antiepileptic drugs on bone health and calcium metabolism is reviewed.

Keywords: Antiepileptic drugs; calcium metabolism; decrease in bone mineral density.

Giriş

Epilepsi çoğunlukla çocukluk, adolesan ve genç erişkinlik çağlarında başlayan uzun yıllar devam edebilen kronik bir hastalıktır. Birçok hastanın uzun süre ve bazen ömür boyu antiepileptik ilaç (AEİ) kullanması gerekmektedir. Antiepileptik ilaç kullanan hastalarda diğer yan etkilerin yanı sıra uzun vadeli kullanımda osteopeni ve osteoporoz riski, dolaşısıyla kemiklerde kırık gelişme riski artmıştır.^[1,2]

Antiepileptik ilaç kullanan epilepsi hastalarında kemiklerde artmış kırık oranının AEİ'lerin yan etkilerine bağlı olabilmesinin yanı sıra nöbetlerle de ilişkili olduğu düşünülmektedir.^[3]

Osteoporoz ile ilişkili kırıklar sıklıkla post-menapozal kadınlarda ve yaşlı erkeklerde görülür. Yaşamları boyunca osteoporozla bağlı kırık geçirme olasılıkları erkeklerde %20–30, kadınlarda %40–56 oranındadır.^[4] Bunun yanı sıra çocukluk çağı kemik mineralizasyonu için kritik bir dönemdir. Yüksek mineralizasyon dönemlerinde çocuklar osteoporozla ve kemik kırıklarına eğilimlidir.^[5] Epileptik çocuklarda AEİ'lerin lomber vertebrada, trokanterde, femur boynunda ve total kemik yoğunluğunda azalma yaptığı, 25(OH)2 D vitamini düzeyini düşürdüğü ve serum alkalin fosfataz düzeyinde artış yaptığı gösterilmiştir.^[6]

Antiepileptik ilaçlar dışında glukokortikoidler, aromataz in-

Geliş (Submitted): 26.07.2016

Kabul (Accepted): 17.10.2016

İletişim (Correspondence): Dr. Zeynep AYDIN ÖZEMİR

e-posta (e-mail): drzeynepaydin@yahoo.com



hibitörleri ve anti-androjen ilaçların da osteoporoz ile ilişkisi vardır, AEİ'lerle birlikte bu tedavilerin kullanımı varsa kemik yoğunluğunda azalma riski artacaktır.^[4]

Yapılan çalışmalarda AEİ'lerin kemik yoğunluğu üzerine etkileri konusunda nörologların farkındalığının düşük (%28) olduğu saptanmıştır. Az sayıda pediatrik nörologun (%9) ve erişkin nörologunun (%7) AEİ'lerle birlikte profilaktik olarak kalsiyum ve D vitamini reçete ettiği bildirilmiştir.^[7]

Antiepileptik ilaçların kemik yoğunluğu üzerine negatif etkileri karmaşıktır ve mekanizması henüz tam olarak anlaşılmamıştır. Hem enzim indükleyen hem de indüklemeyen AEİ'ler kemik metabolizmasında anomalilere yol açabilirler.^[8-11] Altta yatan mekanizma olarak; sitokrom P450 enzim aktivitesi indüksiyonu, artmış vitamin D metabolizması^[12] artmış kemik turnoverı,^[13] osteokalsinin inhibisyonu^[14] ve azalmış bağırsak kalsiyum transportunun^[15] sorumlu olduğu düşünülmektedir.

Bu yazıda, AEİ'lerin kemik dansitesi üzerine etkileri, mekanizması ve alınabilecek önlemler gözden geçirildi.

Epidemiyoloji

Antiepileptik ilaç kullanan erişkin epilepsi hastalarının yarısından fazlasında vertebra veya femur boynunda kemik yoğunluğunda azalma olduğu gösterilmiştir.^[16] Bu hastalarda osteopeni için; 1.3–3.8, osteoporoz için; 1.7–3.8, kırık için 1.7–6.1 kat artmış rölatif risk oranları saptanmıştır.^[17] Epilepsi hastalığı olan çocuklarda da sağlıklı kontrollere göre kemik mineral yoğunluğunda azalma çalışmaları gösterilmiştir^[18,19] ve raşitizm görülme sıklığı %6-13 arasında değişmektedir.^[20,21]

Epilepsi Hastalarında Kemik Mineral Yoğunluğunda Bozulma İçin Risk Faktörleri

Genel popülasyon için tanımlanmış başlıca risk faktörleri; malnütrisyon, güneşe az maruziyet, azalmış fiziksel aktivite, kemik metabolizmasını etkileyen hastalıkların ve ilaç kullanımının varlığı, ilerleyen yaş ve kadınlarda menoz dönemi. Bu risk faktörleri epilepsi hastaları için de geçerli olmakla birlikte, nöbetlere ve bazı AEİ'lerin dengeli, dikkati bozucu yan etkilerine bağlı olarak düşme riskinin fazlalığı, AEİ'lerin kemik sağlığına direk etkileri epilepsiye veya AEİ tedavisine özgü ilave risk faktörleridir.

Kemik Kırıkları ve Epilepsi

Antiepileptik ilaçların osteoporoz riskine etkilerini araştıran birçok çalışmanın metodolojik olarak titizlikleri vardır, bu nedenle bir kaniya varılması zordur.^[22]

Bundan dolayı epilepsi hastalarında kırık riski tam olarak bilinmemekle birlikte genel popülasyona göre iki–altı kat artmıştır,^[23] bu artış özellikle vertebra gövdelerinde ve femur boynundadır.^[24] Epilepsi hastalarında nöbete bağlı düşme riski artmış olduğu gibi antiepileptik ilaçların sedasyon, ataksi, çift görme gibi yan etkilerine veya epileptik sendromun nörolojik bulgularına bağlı olarak düşme riski ve dolayısıyla kırık riski artmıştır.^[25] Direk nöbet aktivitesine bağlı kırıkların oranı yaklaşık %35'dir.^[25] Nöbet tipi de kırık riskini etkilemektedir, tonik-klonik nöbetleri olan hastalarda diğer tip nöbetleri olanlara göre daha fazla kırık riski vardır.^[26] Buna ilaveten kırıklar ile antiepileptik tedavi süresi arasında ilişki vardır ve AEİ'ye maruziyet süresi uzadıkça kırık riski de artmaktadır.^[27]

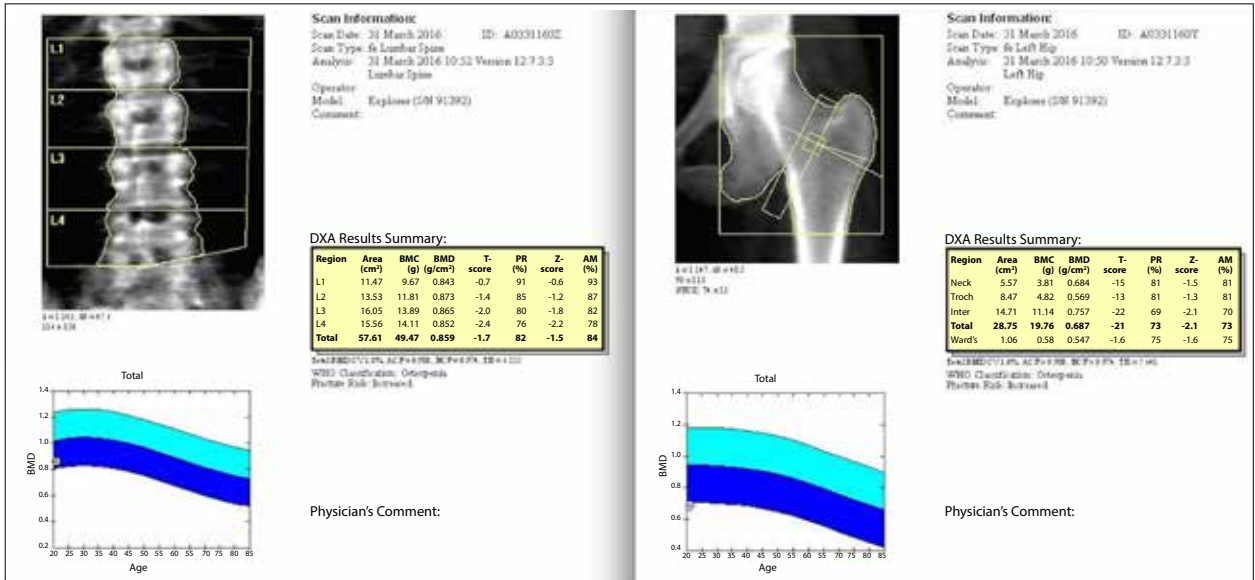
Antiepileptik İlaçlar ve Kemik Mineral Yoğunluğu İlişkisi

Antiepileptik ilaç ilişkili kemik yoğunluğunda azalma her iki cinsiyeti ve tüm yaş gruplarını etkilemektedirler. Kemik büyüme ve mineralizasyonunda önemli dönem olan çocukluk ve adolesan çağında kemik metabolizmasındaki değişiklikler erken yaşlarda kemik yoğunluğunda azalmaya yol açabilir.^[28] Ayrıca AEİ'ler yaş ile ilişkili kemik kaybını tetikleyebilir.^[28]

Sitokrom P450 enzim indükleyenler fenitoin (PHT), fenobarbital (PB), primidon (PRM), karbamazepin (CBZ), okskarbazepin (OXC) başta olmak üzere birçok AEİ kemik yoğunluğu azalması ile ilişkilidir. Özellikle PHT kemik metabolizmasına en çok etki eden AEİ'dir.^[29] Karbamazepin bunlar içerisinde en az kemik metabolizmasını etkileyendir. Bu AEİ'ler D vitamini metabolizmasından sorumlu enzimleri artırarak 25(OH)2 D vitamininin inaktif metabolitlerine dönüşmesine yol açarlar.^[30] 1.25 (OH)2 D vitamini düzeyinde azalma kalsiyum emilimini azaltmaktadır. Böylece sekonder hiperparatiroidi, artmış kemik rezorpsiyonu ve kemik kaybı gelişmektedir.^[30]

Bununla birlikte sitokrom P450'yi inhibe eden valproat (VPA) ile artmış serum kalsiyum konsantrasyonu, azalmış D vitamini metabolitleri arasındaki ilişki AEİ'lerin sitokrom P450 sistemi indüksiyonu dışında başka mekanizmaların da olduğunu düşündürmektedir (Şekil 1).^[31-33]

Antiepileptik ilaçların D vitamini üzerinden olmayan kemik yoğunluğuna etkilerinde olası mekanizmalar; kalsiyumun bağırsaktan emiliminde azalma (PHT), paratiroid hormona direnç (CBZ), kalsitonin eksikliği (PHT, PRM), vitamin K metabolizması ile etkileşim (PHT) ve kemik hücre fonksiyonlarına direk etki (PHT, CBZ, VPA) olduğu düşünülmektedir.^[34] Ayrıca AEİ'lerin, hormonal değişiklik, homosistein seviyesinde artış, büyüme faktörlerinde azalma gibi indirek etkileri de kemik yoğunluğuna etkilerini oluşturmaktadır.^[35]



Şekil 1. Epilepsi polikliniğinden izlenen, 20 yaşında kadın hasta. İki yaşında ateşli havale ile nöbetleri başlamıştı, nöbetleri jeneralize tonik-klonik nöbetler olarak 10 yıl devam etmişti, bu süreçte VPA tedavisi kullanmış hastanın tedavisi 14 yaşında kesilmişti, altı yıl ilaçsız ve nöbetsiz bir dönemin ardından, TV seyrederken ortaya çıkan JTK nöbetleri tekrar başlamıştı. On yıl kullanılmış olan VPA tedavisinin kesilmesinin üzerinden altı yıl sonra yapılmış kemik dansitometrisinde vertebralarda ve femur başında osteopeni saptandı.

Yeni antiepileptiklerin kemik metabolizmasına etkileri ile ilgili yapılan çalışmalar kısıtlıdır. Lamotrijin (LTG), gabapentin (GBP), topiramet (TPM) ve tiagabinin (TGB) kemik metabolizmasına etkisi ile ilgili yapılan çalışmaların bir kısmında etkisiz olduğu gösterilmekle birlikte kemik mineral yoğunluğunda değişiklik yaptığını gösteren az sayıda çalışma da vardır.^[36]

Gabapentin metabolize olmaz ve hepatik enzimleri indüklemeyen yada baskılamaz. Epilepsi hastalarında GBP monoterapisinin kemik metabolizmasına etkisini değerlendiren çalışma henüz yoktur ancak GBP'yi de içeren birkaç antiepileptik ilaç kullanan erişkin epileptik hastalarda uzun süre GBP tedavisinin kalça, femur başı ve lomber vertebral kemiklerde kayba yol açtığı gösterilmiştir.^[8,24] Bununla birlikte GBP'nin kırık riskini anlamlı artırdığı gösterilmiştir.^[37] Ancak GBP'nin kemik yoğunluğuna veya kırık riskine etkisinin mekanizması henüz bilinmemektedir. Ayrıca GBP'nin direk kemik metabolizmasına mı etkisi olduğu veya kronik ağrı sendromunda kullanıldığı için azalmış mobilite ile ilişkili olup olmadığı bilinmemektedir.

Lamotrijin ve kırık riski arasında direk ilişki gösterilememiştir, fakat çocuklar, postmenapozal kadınlarda LTG'nin kemik yoğunluğuna etkisi bazı çalışmalarla araştırılmıştır.^[38] Tüm bunların sonucunda LTG diğer antiepileptiklere göre kemik yoğunluğuna daha az etkilidir. Valproat ve LTG özellikle kombinasyon olarak kullanıldıklarında çocuklarda azalmış

kemik yapımı, düşük kemik dansitesi ve kısa boy ile ilişkili bulunmuştur.^[33]

Levetirasetamin (LEV) kemik metabolizmasına etkisi belirsiz olmakla birlikte düşük doz LEV ile tedavi edilen sıçanlarda yapılan bir prelinik çalışmada femur başında kemik sağlamlığında azalma saptanmış, ancak kemik mineral içeriği ve kemik yoğunluğu değişmeden kalmıştır.^[39]

Okskarbazepin bir zayıf hepatik enzim indükleyicisidir, azalmış 25(OH)2 D vitamini düzeyleri, artmış kemik rezorpsiyonu ve kemik turnover ile ilişkili görünmektedir.^[40,41]

Karbonik anhidrazı inhibe edenler (TPM, zonisamid, asetazolamid) metabolik asidoza yol açarak kemik metabolizması üzerine etkili olabilmektedirler.^[2,42]

Yeni AEI'lerin kemik metabolizmasına etkilerini daha iyi anlamak için yapılacak yeni çalışmalara ihtiyaç vardır. Kemik dansitesinde ilaca bağlı yoğunluk kaybının oranı ile AEI'leri kullanım süreleri arasında da anlamlı ilişki vardır.^[8] Azalmış kemik mineral içeriği uzun süre AEI kullanan hastaların %20-65'inde gösterilmiş^[18] ve en belirgin ilişki 12 yılın üzerinde kullanımlarda görülmektedir.^[27]

Bunun yanısıra AEI'lerin politerapi veya monoterapi olarak kullanımlarının kemik metabolizmasına etkisi tartışmalı olmakla birlikte, politerapi özellikle kemik metabolizmasına

etkili AEİ'lerin kombine kullanımının riski artırdığı düşünülmektedir.^[27]

Korunma ve Tedavi Önerileri

Epilepsili hastalarda osteoporozu ve AEİ ilişkili kemik dansitesi azalmasını araştırmaya ve tedavi etmeye yönelik çalışmalar kısıtlı sayıdadır ve dolayısıyla sabit bir kılavuz yoktur. Bununla birlikte genel kabul gören bazı öneriler vardır. Öncelikle kemik dansitometrisi bozukluklarının tanınması açısından yüksek riskli AEİ (PHT, PB, PRM, CBZ ve VPA) kullananlarda belirli aralıklarla kemik dansitometrisi ölçümü yapılmalıdır, ancak ideal tarama aralığı tanımlanmamıştır.

Antiepileptik ilaç kullanan hem de kemik yoğunluğu bozuklukları açısından risk faktörü taşıyanlarda daha yakın takip ve daha sık ölçüm yapılmalıdır. Tüm AEİ kullanan hastalara, risk faktörlerini azaltmak veya önlemek açısından, yeterli beslenilmesi, düzenli fiziksel aktivite, sigara ve alkolden kaçınma, uygun zamanlarda, uygun sürelerle güneş ışığına maruziyet önerilmektedir.^[43]

Enzim indükleyen AEİ'ler ile uzun süreli tedavi alan veya alacak hastalarda serum 25(OH)2 D vitamini seviyeleri belirli aralıklarla ölçülmelidir (tedavi öncesi, 6–12 ay aralıklarla). Antiepileptik ilaç kullananlarda kemik turnoverını gösteren biyokimyasal işaretleyicilerin tanısal değeri düşüktür ve klinik rutinde kullanımı önerilmemektedir.^[44]

Antiepileptik ilaç kullanan post menopozal epilepsi hastalarında diğer hastalarda olduğu gibi kar-zarar ilişkisi göz önünde bulundurularak ve ayrıca hormon replasman tedavisinin nöbetleri artırabileceği akılda tutularak profilaktik olarak hormon replasman tedavisi başlanabilmektedir.^[45]

Yapılan çalışmalarda kalsiyum (1000 mg/gün ila 1500 mg/gün), kalsiyum ve D vitamini (500 IU/gün ila 750 IU/gün) kombinasyonun desteğinin kemik yoğunluğunu artırdığı, ayrıca düşük doz D vitamininin erişkinlerde kemik yoğunluğuna etkili olmadığı gösterilmiştir. Halen kanıta dayalı ideal destek rejimi ve dozu belirsiz olmakla birlikte koruyucu tedavi olarak; enzim indüksiyonu yapmayan AEİ kullanan hastalarda günlük 1000–1200 IU D vitamini desteği yeterli olabilirken, enzim indükleyen AEİ kullananlarda daha yüksek dozlarda (2000–4000 IU) D vitamini önerilmektedir.^[46] Osteomalazi durumunda ise daha yüksek dozda D vitamini desteği gerekmektedir.^[47]

İlaç tedavisi kırık riski artmış ise endikedir. Bu nedenle özellikle vertebra veya kalça kırığı geçirmiş hastalarda veya 10 yıllık mutlak risk artışı olanlarda ilaç tedavisi uygulanması önerilmektedir. Bireysel kırık riski 'DSÖ'nün Kırık Riski Değerlendirme Aracı' ile ölçülebilir.^[48]

Kemik rezorpsiyonunu engelleyen preparatlar özellikle bifosfonat veya seçici östrojen reseptör düzenleyiciler (raloksifen) osteoporoz tedavisinde kullanılmaktadır. Tedavi en az üç-beş yıl sürmelidir ve D vitamini eksikliği ve osteomalazi ilaç tedavisi başlanmadan dışlanmalıdır.

Sonuç

Sonuç olarak, AEİ kullanan epilepsi hastalarında kemik yoğunluğunu etkileyen risk faktörleri açısından hastaların değerlendirilmesi, kemik yoğunluğunun belirli aralıklarla takip edilmesi hastayı AEİ'lerin kemik yoğunluğu üzerine olan yan etkilerinden korumak ve tedavi etmek açısından gereklidir.

Kaynaklar

1. Meier C, Kraenzlin ME. Antiepileptics and bone health. *Ther Adv Musculoskelet Dis* 2011;3(5):235–43. [Crossref](#)
2. Verrotti A, Coppola G, Parisi P, Mohn A, Chiarelli F. Bone and calcium metabolism and antiepileptic drugs. *Clin Neurol Neurosurg* 2010;112(1):1–10. [Crossref](#)
3. Souverein PC, Webb DJ, Petri H, Weil J, Van Staa TP, Egberts T. Incidence of fractures among epilepsy patients: a population-based retrospective cohort study in the General Practice Research Database. *Epilepsia* 2005;46(2):304–10. [Crossref](#)
4. Lippuner K, Johansson H, Kanis JA, Rizzoli R. Remaining lifetime and absolute 10-year probabilities of osteoporotic fracture in Swiss men and women. *Osteoporos Int* 2009;20(7):1131–40.
5. Oner N, Kaya M, Karasalihoğlu S, Karaca H, Celtik C, Tütüncüler F. Bone mineral metabolism changes in epileptic children receiving valproic acid. *J Paediatr Child Health* 2004;40(8):470–3.
6. Zhang Y, Zheng YX, Zhu JM, Zhang JM, Zheng Z. Effects of antiepileptic drugs on bone mineral density and bone metabolism in children: a meta-analysis. *J Zhejiang Univ Sci B* 2015;16(7):611–21. [Crossref](#)
7. Valmadrid C, Voorhees C, Litt B, Schneyer CR. Practice patterns of neurologists regarding bone and mineral effects of antiepileptic drug therapy. *Arch Neurol* 2001;58(9):1369–74. [Crossref](#)
8. Andress DL, Ozuna J, Tirschwell D, Grande L, Johnson M, Jacobson AF, et al. Antiepileptic drug-induced bone loss in young male patients who have seizures. *Arch Neurol* 2002;59(5):781–6. [Crossref](#)
9. Boluk A, Guzelipek M, Savli H, Temel I, Ozişik HI, Kaygusuz A. The effect of valproate on bone mineral density in adult epileptic patients. *Pharmacol Res* 2004;50(1):93–7. [Crossref](#)
10. Pack AM, Olarte LS, Morrell MJ, Flaster E, Resor SR, Shane E. Bone mineral density in an outpatient population receiving enzyme-inducing antiepileptic drugs. *Epilepsy Behav* 2003;4(2):169–74. [Crossref](#)
11. Rauchenzauner M, Griesmacher A, Tatarczyk T, Haberlandt E, Strasak A, Zimmerhackl LB, et al. Chronic antiepileptic monotherapy, bone metabolism, and body composition

- in non-institutionalized children. *Dev Med Child Neurol* 2010;52(3):283–8. [Crossref](#)
12. Ecevit C, Aydoğan A, Kavaklı T, Altınöz S. Effect of carbamazepine and valproate on bone mineral density. *Pediatr Neurol* 2004;31(4):279–82. [Crossref](#)
13. Telci A, Cakatay U, Kurt BB, Kayali R, Sivas A, Akçay T, et al. Changes in bone turnover and deoxypyridinoline levels in epileptic patients. *Clin Chem Lab Med* 2000;38(1):47–50. [Crossref](#)
14. Onodera K, Takahashi A, Mayanagi H, Wakabayashi H, Kamei J, Shinoda H. Phenytoin-induced bone loss and its prevention with alfacalcidol or calcitriol in growing rats. *Calcif Tissue Int* 2001;69(2):109–16. [Crossref](#)
15. Välimäki MJ, Tiihonen M, Laitinen K, Tähtelä R, Kärkkäinen M, Lamberg-Allardt C, et al. Bone mineral density measured by dual-energy x-ray absorptiometry and novel markers of bone formation and resorption in patients on antiepileptic drugs. *J Bone Miner Res* 1994;9(5):631–7. [Crossref](#)
16. Farhat G, Yamout B, Mikati MA, Demirjian S, Sawaya R, El-Hajj Fuleihan G. Effect of antiepileptic drugs on bone density in ambulatory patients. *Neurology* 2002;58(9):1348–53. [Crossref](#)
17. Beerhorst K, van der Kruijs SJ, Verschuure P, Tan IY, Aldenkamp AP. Bone disease during chronic antiepileptic drug therapy: general versus specific risk factors. *J Neurol Sci* 2013;331(1-2):19–25. [Crossref](#)
18. Sheth RD, Binkley N, Hermann BP. Progressive bone deficit in epilepsy. *Neurology* 2008;70(3):170–6. [Crossref](#)
19. Phabphal K, Geater A, Leelawattana R, Sathirapunya P, Sattawatcharawanich S, Limapichat K. Prevalence and risk factors of low bone mineral density and 25-hydroxyvitamin D status in young healthy epileptic adult patients in a tropical Asian country taking antiepileptic drug. *Bone* 2009;45(2):232–7. [Crossref](#)
20. Morijiri Y, Sato T. Factors causing rickets in institutionalised handicapped children on anticonvulsant therapy. *Arch Dis Child* 1981;56(6):446–9. [Crossref](#)
21. Lifshitz F, Maclaren NK. Vitamin D-dependent rickets in institutionalized, mentally retarded children receiving long-term anticonvulsant therapy. I. A survey of 288 patients. *J Pediatr* 1973;83(4):612–20. [Crossref](#)
22. Nakken KO, Taubøll E. Bone loss associated with use of antiepileptic drugs. *Expert Opin Drug Saf* 2010;9(4):561–71. [Crossref](#)
23. Sheth RD, Gidal BE, Hermann BP. Pathological fractures in epilepsy. *Epilepsy Behav* 2006;9(4):601–5. [Crossref](#)
24. El-Hajj Fuleihan G, Dib L, Yamout B, Sawaya R, Mikati MA. Predictors of bone density in ambulatory patients on antiepileptic drugs. *Bone* 2008;43(1):149–55. [Crossref](#)
25. Vestergaard P. Epilepsy, osteoporosis and fracture risk - a meta-analysis. *Acta Neurol Scand* 2005;112(5):277–86. [Crossref](#)
26. Persson HB, Alberts KA, Farahmand BY, Tomson T. Risk of extremity fractures in adult outpatients with epilepsy. *Epilepsia* 2002;43(7):768–72. [Crossref](#)
27. Sovereign PC, Webb DJ, Weil JG, Van Staa TP, Egberts AC. Use of antiepileptic drugs and risk of fractures: case-control study among patients with epilepsy. *Neurology* 2006;66(9):1318–24.
28. Coppola G, Fortunato D, Auricchio G, Mainolfi C, Operto FF, Signoriello G, et al. Bone mineral density in children, adolescents, and young adults with epilepsy. *Epilepsia* 2009;50(9):2140–6.
29. Pack AM, Morrell MJ, Marcus R, Holloway L, Flaster E, Doñe S, et al. Bone mass and turnover in women with epilepsy on antiepileptic drug monotherapy. *Ann Neurol* 2005;57(2):252–7. [Crossref](#)
30. Petty SJ, Paton LM, O'Brien TJ, Makovey J, Erbas B, Sambrook P, et al. Effect of antiepileptic medication on bone mineral measures. *Neurology* 2005;65(9):1358–65. [Crossref](#)
31. Fitzpatrick LA. Pathophysiology of bone loss in patients receiving anticonvulsant therapy. *Epilepsy Behav* 2004;5 Suppl 2:3–15. [Crossref](#)
32. Sato Y, Kondo I, Ishida S, Motooka H, Takayama K, Tomita Y, et al. Decreased bone mass and increased bone turnover with valproate therapy in adults with epilepsy. *Neurology* 2001;57(3):445–9. [Crossref](#)
33. Guo CY, Ronen GM, Atkinson SA. Long-term valproate and lamotrigine treatment may be a marker for reduced growth and bone mass in children with epilepsy. *Epilepsia* 2001;42(9):1141–7. [Crossref](#)
34. Petty SJ, O'Brien TJ, Wark JD. Anti-epileptic medication and bone health. *Osteoporos Int* 2007;18(2):129–42. [Crossref](#)
35. Mintzer S. Metabolic consequences of antiepileptic drugs. *Curr Opin Neurol* 2010;23(2):164–9. [Crossref](#)
36. Zhang J, Wang KX, Wei Y, Xu MH, Su JM, Bao YG, et al. Effect of topiramate and carbamazepine on bone metabolism in children with epilepsy. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi* 2010;12(2):96–8.
37. Jetté N, Lix LM, Metge CJ, Prior HJ, McChesney J, Leslie WD. Association of antiepileptic drugs with nontraumatic fractures: a population-based analysis. *Arch Neurol* 2011;68(1):107–12.
38. Pack A. Bone health in people with epilepsy: is it impaired and what are the risk factors? *Seizure* 2008;17(2):181–6. [Crossref](#)
39. Nissen-Meyer LS, Svalheim S, Taubøll E, Reppe S, Lekva T, Solberg LB, et al. Levetiracetam, phenytoin, and valproate act differently on rat bone mass, structure, and metabolism. *Epilepsia* 2007;48(10):1850–60. [Crossref](#)
40. Cansu A, Yesilkaya E, Serdaroğlu A, Hirfanoğlu TL, Camurdan O, Güllübahar O, et al. Evaluation of bone turnover in epileptic children using oxcarbazepine. *Pediatr Neurol* 2008;39(4):266–71.
41. Babayigit A, Dirik E, Bober E, Cakmakci H. Adverse effects of antiepileptic drugs on bone mineral density. *Pediatr Neurol* 2006;35(3):177–81. [Crossref](#)
42. Nakken KO, Rytter EM, Brockmeier F. Benzodiazepines in the treatment of epilepsy. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 2010;130(8):842–4. [Crossref](#)
43. Lazzari AA, Dussault PM, Thakore-James M, Gagnon D, Baker E, Davis SA, et al. Prevention of bone loss and vertebral fractures in patients with chronic epilepsy-antiepileptic drug and osteoporosis prevention trial. *Epilepsia* 2013;54(11):1997–2004.
44. Meier C, Seibel MJ, Kraenzlin ME. Use of bone turnover markers in the real world: are we there yet? *J Bone Miner Res* 2009;24(3):386–8. [Crossref](#)

45. Harden CL, Herzog AG, Nikolov BG, Koppel BS, Christos PJ, Fowler K, et al. Hormone replacement therapy in women with epilepsy: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Epilepsia* 2006;47(9):1447–51. [Crossref](#)
46. Bartl R. Antiepileptic drug-induced osteopathy. Subtypes, pathogenesis, prevention, early diagnosis and treatment. *Dtsch Med Wochenschr* 2007;132(27):1475–9. [Crossref](#)
47. Drezner MK. Treatment of anticonvulsant drug-induced bone disease. *Epilepsy Behav* 2004;5(2):41–7. [Crossref](#)
48. Kanis JA, Oden A, Johansson H, Borgström F, Ström O, McCloskey E. FRAX and its applications to clinical practice. *Bone* 2009;44(5):734–43. [Crossref](#)