

여성 간질 환자에서 항경련제가 골밀도에 미치는 영향

계명대학교 의과대학 신경과학교실, 내과학교실¹

조용원 · 이인규¹ · 허승호¹

Adverse Effects of Antiepileptic Drugs on Bone Mineral Density in Women with Epilepsy

Yong Won Cho, M.D., In Kyu Lee¹, M.D., Seung Ho Hur¹, M.D.

Department of Neurology, Internal Medicine¹, Keimyung University Dongsan Medical Center

ABSTRACT

Background: Osteoporosis or osteopenia has been reported in patients taking antiepileptic drugs, but the precise pathophysiological mechanisms of these abnormalities are unclear. The aim of this study was to assess the relationship of antiepileptic drugs on bone mass by analyzing bone mineral density (BMD).

Methods: We compared 62 epileptic women on long-term antiepileptic therapy the same number of age and weight matched healthy control subjects. We measured the serum calcium, phosphorus, protein, alkaline phosphatase and osteocalcin for analyzing factors, that have an influence on bone metabolism and BMD. BMD was measured on the lumbar spine by dual-energy X-ray absorptiometry.

Results: The serum level of calcium and osteocalcin were not different between the groups. The serum level of phosphorus and protein were significantly lower in the patient group compared to their controls. The serum level of alkaline phosphatase was significantly higher in the patient group than in their controls. The BMD was significantly lower in the patient group than in their controls. There was a significant correlation between the BMD and the duration of therapy in the patient group.

Conclusion: The long-term use of antiepileptic drugs leads to a decreased BMD, and the degree of bone mineral density was related to the duration of the therapeutic use of antiepileptics (J Kor Soc Endocrinol 17:218~225, 2002).

Key Words: Bone mineral density, Bone metabolism, Epilepsy, Antiepileptic drug

서 론

접수일자: 2002년 4월 23일
통과일자: 2002년 7월 22일
책임저자: 허승호, 계명대학교 의과대학 내과학교실

1

항경련제가 골격계 질환에 미치는 영향에 관한 연구는 약 30년 전부터 되어왔다[1]. Phenytoin, phenobarbital, carbamazepine 같은 간 미소체효소 (hepatic

microsomal enzymes) 유도 약물뿐 아니라 간 미소체 효소 유도 약물이 아닌 valproate도 골밀도에 영향을 미친다[2~5]. 이들 약제가 골밀도를 감소시키는 기전으로 Hahn 등[2]과 Tomita 등[3]은 간 미소체 효소 유도 약물의 간 미소체 효소 유도로 인한 비활성 비타민 D의 증가가 골밀도 감소와 관련 있다고 하였다. 그러나 Weinstein 등[4]과 Tjellesen 등[5]은 골밀도가 감소되더라도 활성 비타민 D는 정상이라고 보고하였고 Sato 등[6]은 간 미소체 효소 유도 약물이 아닌 valproate를 투여하는 경우에서도 골밀도가 감소하였다고 보고하여 다양한 작용기전이 있을 것으로 생각된다.

최근 Valmadrid 등[7]은 미국 성인과 소아 신경과 의사들을 대상으로 설문 조사한 결과 임상적으로 항경련제를 투여하면서 이에 의한 골격계 영향에 관하여 관심을 가지고 검사를 하는 의사는 각각 약 28%, 41%였다. 우리나라에서도 항경련제의 골격계 영향에 관한 연구가 드물며[8,9] 항경련제 사용 시 이를 방지하기 위한 적절한 예방지침도 없는 실정이다.

간질은 전 세계적으로 유병률이 0.7~1%에 달하는 질환으로 우리나라에서도 약 40만 명 이상의 환자들이 있을 것으로 추정되며, 한번 진단되면 대부분 평생동안 약물을 복용하여야 한다. 또한 이 환자들은 진단 받은 후 스스로의 위축된 생각과 사회적인 그릇된 인식으로 인하여 적당한 운동 및 활동이 줄어들고, 발작이 조절되지 않을 경우 집단시설에 수용될 가능성이 많아 영양섭취가 결핍되어 있는 등 골다공증에 이환되기 쉬운 조건들을 많이 동반하고 있다. 이에 저자는 항경련제를 투여 받는 여성 간질 환자들 중 골밀도 및 골대사에 관여하는 인자들을 분석하여 여성에서 항경련제가 골밀도에 어떠한 영향을 미치는지 알아보기 위하여 본 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

1. 대상

간질로 항경련제를 투여 받고 있는 환자들 중 항경련제를 최소한 6개월 이상 복용하고 있으며 간질이외에 다른 질환이 없는 폐경기 이전의 여성 환자 62명을

대상으로 하였다. 과거력 상 정신 및 신체의 발달이상이 있는 사람과 자궁이나 난소에 대한 수술을 한 경우, 뼈와 칼슘 대사에 영향을 미칠 수 있는 스테로이드, 사이클로스포린, 알부민, 해파린, 리튬 등의 골밀도에 영향을 미친다고 알려진 약물을 복용하였거나 신장(BUN > 20 mg/dL, Creatinine < 1.5 mg/dL) 혹은 갑상선 질환의 병력이 있는 사람 그리고 만성 알코올중독증 환자들은 대상에서 제외하였다. 간질환자의 연령 분포는 19세에서 44세까지였으며 평균 연령은 30.4 ± 6.9 세였고 평균 유병기간은 70.1 ± 27.0 개월이었다. 정상 대조군은 연령과 체중을 고려하여 62명을 대상으로 조사하였다. 대상환자 군은 전체그룹과 간 미소체 효소 유도 항경련제인 phenytoin, phenobarbital, carbamazepine을 복용한 군과 간 미소체 효소 비유도 항경련제인 valproate을 복용한 군으로 나누어 정상 대조군과 비교하여 보았다.

2. 방법

간질로 항경련제를 복용하고 있는 폐경기 이전 여성 환자들을 대상으로 신장과 체중을 측정하여 체질량계수(body mass index: kg/m^2)를 구하고 골밀도 검사를 실시하는 당일 혈청을 채취하여 calcium, phosphate, protein, alkaline phosphatase, osteocalcin(bone formation marker)을 측정하였다. Osteocalcin은 MYRIA kit (Techno Genetics[®], Italy)를 이용하여 one-step competitive radioimmunoassay 방법으로 측정하였다.

Dual-energy X-ray bone densitometer (Lunar DPX-L system, USA)를 이용하여 요추의 골밀도를 측정하였고 이를 절대값(g/cm^2)으로 표시하였다. 측정오차는 1% 이하였다.

3. 통계

모든 수치는 평균 $\pm$ 표준편차로 표시하였으며, 통계처리와 자료의 분석은 SPSS/PC 통계 프로그램(version 10.0, USA)을 이용하였다. 간질 환자군과 정상 대조군을 비교하기 위하여 student's t-test를 이용하였고, 약물 복용기간과 골밀도와 관계는 Pearson 상관분석을 이용하여 평가하였으며, p 값이 0.05 미만인

Table 1. Characteristics of Patients with Epilepsy and Healthy Controls

	Patients	Controls	P
Number	62	62	NS*
Age (years)	30.4±6.9	30.0±5.8	NS*
Height (cm)	158.3±5.9	159.6±5.2	NS*
Weight (kg)	55.7±7.8	54.7±6.6	NS*
BMI (kg/m ²)	22.1±2.9	21.7±2.6	NS*
Duration of illness (months)	70.1±27.0		

* NS: not significant

BMI: body mass index

Values are mean±SD (standard deviation)

Table 2. Laboratory Findings of Patients with Epilepsy and Healthy Controls

	Patients	Controls	P
Calcium (mg/dL)	8.9±0.4	8.8±1.7	NS*
Phosphate (mg/dL)	3.4±0.5	4.0±0.4	<0.05
Protein (g/dL)	7.4±0.6	8.3±0.4	<0.05
Alkaline phosphatase (U/L)	69.6±23.9	50.7±14.8	<0.05
Osteocalcin (ng/mL)	4.4±2.4	4.1±1.2	NS*
Lumbar 2~4 BMD (g/cm ²)	1.151±0.125	1.232±0.107	<0.05

* NS: not significant

BMI: body mineral density

Values are mean±SD (standard deviation)

경우 통계적으로 유의성이 있는 것으로 정의하였다.

결 과

여성 간질 환자군과 정상 대조군에서의 평균 연령, 유병기간, 신장, 체중, 체질량지수 (body mass index, BMI) 등을 비교하였다 (Table 1). BMI는 간질 환자군에서 22.1±2.9 kg/m²였고 정상 대조군에서 21.7±2.6 kg/m²로 통계적인 유의성은 보이지 않았다 (p>0.05).

복용약물 종류에 따른 환자수는 간 미소체효소 유도 약물인 phenytoin 9명, phenobarbital 1명, carbamazepine 20명 및 이들 약물 혼용군 9명, 간 미소체효소 비유도 약물인 valproate 12명, 전체약물 혼용군 11명이었으며, 약물 복용기간은 평균 37.3±15.5 개월이었다.

환자군의 혈청 칼슘치는 8.9±0.4 mg/dL로 정상

대조군의 8.8±1.7 mg/dL와 통계적인 차이는 없었지만 (p>0.05) 혈청 무기인치는 환자군에서 3.4±0.5 mg/dL이나 정상 대조군에서 4.0±0.4 mg/dL로 통계적으로 유의하게 낮았다 (p<0.05). 혈청 단백질은 환자군에서 7.4±0.6 g/dL이나 정상 대조군에서 8.3±0.4 g/dL로 정상 대조군과 비교하여 통계적으로 유의하게 낮았다 (p<0.05). 혈청 alkaline phosphatase은 환자군에서 69.6±23.9 U/L이나 정상 대조군에서 50.7±14.8 U/L로 통계적으로 유의하게 높았다 (p<0.05).

골대사 지표중 혈청 osteocalcin치는 환자군에서 4.4±2.4 ng/mL였고 정상 대조군에서 4.1±1.2 ng/mL으로 정상 대조군과 비교하여 통계적 차이가 없었지만 (p>0.05), 요추 부위의 골밀도는 환자군에서 1.151±0.125 g/cm²이나 정상 대조군에서 1.232±0.107 g/cm²으로 양군간에 통계적으로 유의한 차이가 있었다 (p<0.05)(Table 2)(Fig. 1).

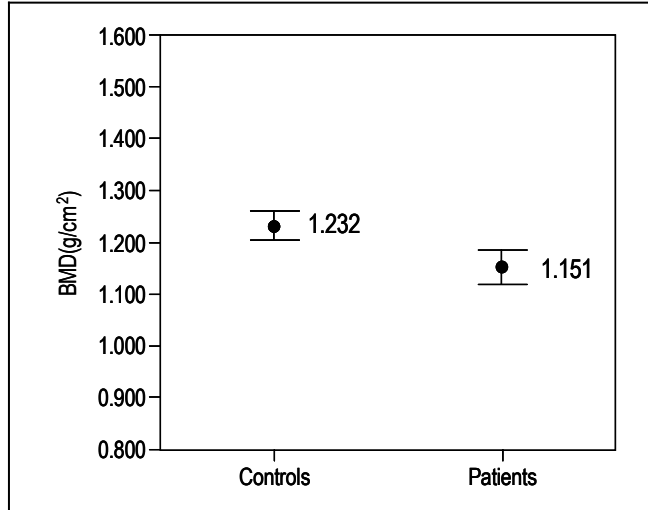


Fig. 1. The BMD of the epileptic patients was significantly lower than that of the control group (BMD; bone mineral density).

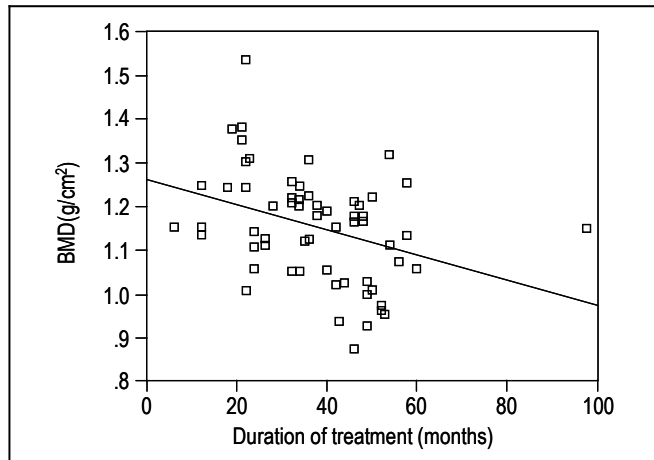


Fig. 2. The correlation between the decreased BMD and the duration of treatment in epileptic patients (BMD; bone mineral density). $p < 0.05$, $r = -0.354$

환자군을 간 미소체효소 유도 항경련제 약물을 복용하는 군과 간 미소체효소 비유도 항경련제를 복용하는 군으로 나누어 정상 대조군과 요추 부위의 골밀도를 비교하여 보았을 때 간 미소체효소 유도 항경련제 약물을 복용하는 군에서 $1.154 \pm 0.108 \text{ g/cm}^2$ 으로 정상 대조군 $1.232 \pm 0.107 \text{ g/cm}^2$ 사이에 유의한 차이가 있었

으나 ($p < 0.05$), 간 미소체효소 비유도 항경련제인 valproate만을 복용하는 군에서 $1.165 \pm 0.158 \text{ g/cm}^2$ 으로 정상 대조군과 유의한 차이가 없었다 (Table 3, 4).

환자군에서 항경련제의 복용기간에 따라 골밀도의 변화를 비교해 보았을 때 항경련제를 오래 복용할수록 골밀도가 감소되는 경향을 보였으며 상관계수 (r)는

Table 3. Laboratory Findings of Epileptic Patients with Enzyme inducing AEDs and Healthy Controls

	Enzyme inducing AEDs*(39)	Controls (62)	P
Calcium (mg/dL)	8.9±0.4	8.8±1.7	NS [†]
Phosphate (mg/dL)	3.3±0.5	4.0±0.4	<0.05
Protein (g/dL)	7.5±0.7	8.3±0.4	<0.05
Alkaline phosphatase (U/L)	74.0±25.1	50.7±14.8	<0.05
Osteocalcin (ng/mL)	4.2±2.5	4.1±1.3	NS [†]
Lumbar 2-4 BMD (g/cm ²)	1.154±0.108	1.232±0.107	<0.05

*AEDs: antiepileptic drugs

† NS: not significant

BMD: bone mineral density

Values are mean±SD (standard deviation)

Table 4. Laboratory Findings of Epileptic Patients with Enzyme Non-induced AEDs and Healthy Controls

	Valproate group (12)	Controls (60)	P
Calcium (mg/dL)	9.1±0.4	8.8±1.7	NS*
Phosphate (mg/dL)	3.4±0.5	4.0±0.4	<0.05
Protein (g/dL)	7.4±0.3	8.3±0.4	<0.05
Alkaline phosphatase (U/L)	55.8±15.9	50.7±14.8	NS*
Osteocalcin (ng/mL)	5.5±2.0	4.1±1.3	<0.05
Lumbar 2-4 BMD (g/cm ²)	1.165±0.158	1.232±0.107	NS*

*NS: not significant

BMD: bone mineral density

Values are mean±SD (standard deviation)

-0.354였다 ($p<0.05$)(Fig. 2).

고 찰

골밀도에 영향을 미치는 요인으로 유전적, 호르몬 및 외부적인 요인 등이 있으며, 이중 외부적인 요인으로는 영양결핍, 운동부족, 일조량, 흡연 및 약물 등이 있다. 항경련제에 의한 골밀도의 영향에 관한 보고들 [10~13]에 의하면 대부분 장기간 항경련제를 복용하면 골밀도를 감소시키는 것으로 알려져 있으며, 본 연구도 항경련제를 사용하는 환자군에서 골밀도가 감소되어 다른 연구들과 유사한 결과를 보였다.

항경련제가 골밀도와 골대사에 영향을 미치는 기전으로는 간 미소체효소 유도에 의한 활성 비타민 D 감

소와 이로 인한 칼슘의 위장관 흡수 감소가 관련이 있다고 하였다[2~5]. 하지만 Weinstein 등[4]은 항경련제를 복용한 환자군과 정상 대조군을 비교해 볼 때 혈청 25-hydroxyvitamin D와 1,25-dihydroxyvitamin D의 농도가 정상이면서도 칼슘이 감소되고 골감소증이 생긴다고 하였고, Ala-Houhala 등[14]도 항경련제가 비타민 D의 대사에 영향이 없다고 하였다. 또한 환자군에서 혈중 osteocalcin의 증가와 더불어 alkaline phosphatase의 증가는 골 전환 (bone turnover)이 높은 상태를 의미하여 약물에 의한 간 미소체효소 유도작용 이외에 골 전환 증가 등 다른 기전이 복합적으로 작용할 것으로 생각되고 있다. 본 연구에서는 혈청 칼슘치는 대조군에 비하여 통계적으로는 차이가 없었고 무기인치는 정상 대조군에 비하여 낮게 측정되었다. 이 결

과에 대한 명확한 기전은 현시점에서 설명할 수 없으나 본 연구의 대상환자들의 혈청 칼슘 치도 대조군에 비하여 상대적으로 높았지만 대상군의 칼슘 치의 편차가 크고 대상 환자가 적어서 통계적 의미가 없는 결과를 보였다고 생각해 볼 수 있으며 이를 증명하기 위하여서는 향후 전향적인 추가 연구가 필요하다. 본 연구에서 혈청 alkaline phosphatase는 대조군에 비하여 높은 결과치를 보였으나 osteocalcin 치는 대조군과 의미 있는 차이를 보이지 않았다. 이 또한 향후 전향적 연구에서 추시가 필요하다고 사료되며 혈청 alkaline phosphatase보다는 bone specific alkaline phosphatase를 측정하는 것이 필요하다고 사료된다. 또한 항경련제는 골연화증을 유발하는 주요한 인자 중의 하나로 알려져 있다. 그러므로 향후 추사에서 항경련제 사용이 골연화증의 발생에 미치는 영향도 골조직 검사를 통하여 확인해 보는 것이 필요하다고 사료된다.

Chung 등[15]은 항경련제 복용기간과 골밀도에 관한 연구에서 phenytoin 과 phenobarbital 단일 요법으로 복용한 환자군에서 복용기간이 23개월까지는 대조군과 차이가 없었지만 24개월 이상 복용한 군에서 골밀도가 떨어져 있었으며 특히, 갈비뼈와 척추가 변화에 민감하여 초기에 발견하기 좋은 부위라고 하였다. Pack 등[10]도 뼈와 골대사와 관련된 생화학적 이상은 복용하는 약물의 수와 복용기간에 비례한다고 하였는데, 이는 본 연구의 결과와 유사하였다. 본 연구에서는 대상 환자 대부분이 항경련제를 장기간 복용한 환자들 이어서 복용기간별로 골밀도의 차이를 정확히 평가하기 힘들었지만, 대략적으로 복용기간이 길수록 골밀도가 감소되는 것으로 생각되며, 항경련제 복용기간이 골밀도의 변화에 중요한자로 생각된다.

간 미소체효소 유도 약물이 아닌 valproate에 의한 골밀도 변화에 관한 연구는 현재까지 많지 않다. Pavlakis 등[16]은 간질환자에 있어 valproate 치료 중 골절이 자주 발생한 환자를 보고하여 이에 의한 골격계 영향에 관하여 보고하였다. Sato 등[6]은 valproate가 간 미소체효소 유도약물이 아니지만 장기간 사용하면 골 흡수(bone resorption)를 증가시켜 골밀도가 감소되나 valproate를 장기간 복용하는 환자에서 비타민 D와 칼슘을 처방하면 오히려 혈중 칼슘이 더 증가하

여 부갑상선 호르몬 분비억제가 악화되고 1,25-(OH) 2D 생성이 감소하므로 주의를 요한다고 하였다[6]. 본 연구에서는 valproate 복용군을 따로 나누어 대상군과 비교하였을 때 골밀도의 차이가 없었다. 그러나 본 연구에서 valproate 복용한 환자군이 12명으로 대상 환자가 적어서 본 연구만으로 정확히 결론 내리기는 어렵다고 생각된다.

항경련제에 의한 골격계에 영향이 지금까지 일반 임상 의사들에게 등한시되어 왔는데 그 이유로 Heller 등[17]은 이러한 임상 양상이 다양하게 나타나며 초기에 미세하여 임상 의사가 인식하기 어려울 때가 많으며, 실제로 활동적인 환자들에서는 비타민 D 감소가 드물며, 또한 지금까지 이에 관하여 알려진 자료가 많지 않기 때문에 설명하였다. 그리고 비타민 D 감소에 의한 이차적인 부갑상선 기능항진증은 해면골보다 피질골에서 골밀도 감소가 저명하므로 해면골이 풍부한 요추부 골밀도 검사만으로 골밀도 변화를 완전히 평가할 수 없어 임상적으로 필요에 따라 피질골의 검사도 필요하다고 하였다.

본 연구의 결과로 볼 때 간질 환자는 장기적인 항경련제 복용으로 골밀도의 감소를 초래할 수 있으며 이의 조기 진단 및 치료를 위하여 다른 임상증상이 없더라도 주기적인 골밀도 검사가 필요하다고 사료된다. 하지만 본 연구에서는 골대사 표식자 중 비타민 D, bone specific alkaline phosphatase 및 골흡수 표식자를 함께 측정하여 비교하지 못하여 항경련제 사용이 이들 표식자에 미치는 영향을 완전히 분석하지 못한 아쉬움이 있다. 앞으로 보다 많은 환자들을 대상으로 이에 관한 추가 연구와 함께 항경련제 복용으로 인한 골다공증의 발생 빈도, 기전 및 치료 방법에 대하여 전향적인 추시가 필요할 것으로 생각된다. 또한 최근 비교적 부작용이 적다고 알려진 새로운 항경련제인 lamotrigine, topiramate, vigabatrin과 gabapentin 등의 약물이 골밀도에 미치는 영향도 함께 연구해 볼 필요가 있다고 생각된다.

요 약

연구배경: 항경련제가 골밀도에 영향을 미친다고

알려져 왔으나 그 기전에 관하여 완전히 밝혀져 있지 않고 실지 임상 의사들에서 이에 대한 관심이 적으며 예방책 등에 대하여는 정해진 기준이 없다. 특히 우리나라에서는 이에 관한 연구가 없어 항경련제 복용이 골밀도에 미치는 영향에 관하여 알아보고자 본 연구를 시행하였다.

방법: 간질로 항경련제를 복용하는 환자들 중 골밀도에 영향을 줄 수 있는 다른 요인이 배제된 62명의 여성 환자와, 키, 몸무게 및 나이가 비슷한 정상 대조군 62명을 대상으로 요추 골밀도를 측정하고 골대사 물질 등을 측정하여 그 결과를 비교해 보았다.

결과: 체질량지수와 혈청 칼슘, osteocalcin은 양군 사이에 차이가 없었고 혈청 인, 단백질은 환자군에서 낮았으며, 혈청 alkaline phosphatase은 환자군에서 정상 대조군에 비해 높았다. 골밀도는 환자군에서 유의하게 낮았으며 약물 복용기간과도 상관관계가 있어 복용기간이 길수록 골밀도가 감소하는 경향을 보였다.

결론: 항경련제를 복용하는 환자들은 정상 대조군에 비하여 골밀도가 감소되어 있었고 골밀도의 감소는 약물 복용기간과 관련이 있었다. 항경련제를 장기적으로 복용하는 여성의 경우 주기적인 골밀도 검사와 예방요법이 필요하리라 생각된다.

참 고 문 헌

1. Kruse R: Osteopathies in antiepileptic long-term therapy (preliminary report). *Monatsschr Kinderheilkd* 116:378-381, 1968
2. Hahn TJ, Birge SJ, Scharp CR, Avioli LV: Phenobarbital-induced alterations in vitamin D metabolism. *J Clin Invest* 51:741-748, 1972
3. Tomita S, Ohnishi J, Nakano M, Ichikawa Y: The effects of anticonvulsant drugs on vitamin D3-activating cytochrome P-450-linked monooxygenase systems. *J Steroid Biochem Mol Biol* 9:479-485, 1991
4. Weinstein RS, Bryce GF, Sappington LJ, King DW, Gallagher BB: Decreased serum ionized calcium and normal vitamin D metabolite levels with anticonvulsant drug treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 58:1003-1009, 1984
5. Tjellesen L, Gotfredsen A, Christiansen C: Effect of vitamin D2 and D3 on bone-mineral content in carbamazepine-treated epileptic patients. *Acta Neurol Scand* 68:424-428, 1983
6. Sato Y, Kondo I, Ishida S, Motooka H, Takayama K, Tomita Y, Maeda H, Satoh K: Decreased bone mass and increased bone turnover with valproate therapy in adults with epilepsy. *Neurology* 57:445-449, 2001
7. Valmadrid C, Voorhees C, Litt B, Schneyer CR: Practice patterns of neurologists regarding bone and mineral effects of antiepileptic drug therapy. *Arch Neurol* 58:1369-1374, 2001
8. 이호택, 장호균, 이상연, 정인파: 장기간 항경련제를 복용한 간질환자의 골대사 변화에 대한 연구 -DR-XRA(Quantitative Dual-Energy Radiography ; X-Ray Absorptiometry)법에 의한 측정. *신경정신의학회지* 36:194~203, 1997
9. 김태중, 서은숙: 장기간 항경련제를 투여받은 경련성 환자에서의 골밀도 소견. *대한소아신경학회지* 5:52-58, 1997
10. Pack AM, Morrell MJ: Adverse effects of anti-epileptic drugs on bone structure: epidemiology, mechanisms and therapeutic implications. *CNS Drugs* 15:633-642, 2001
11. Stephen LJ, McLellan AR, Harrison JH, Shapiro D, Dominiczak MH, Sills GJ, Brodie MJ: Bone density and antiepileptic drugs: a case-controlled study. *Seizure* 8:339-342, 1999
12. Sheth RD, Wesolowski CA, Jacob JC, Penney S, Hobbs GR, Riggs JE, Bodensteiner JB: Effect of carbamazepine and valproate on bone mineral density. *J Pediatr* 127:256-262, 1995
13. Akin R, Okutan V, Sarici U, Altunbas A, Gokcay E: Evaluation of bone mineral density in children receiving antiepileptic drugs. *Pediatr Neurol* 19:129-131, 1998

14. Ala-Houhala M, Korpela R, Koivikko M, Koskinen T, Koskinen M, Koivula T: *Long-term anticonvulsant therapy and vitamin D metabolism in ambulatory pubertal children. Neuro-pediatrics 17:212-216, 1986*
15. Chung S, Ahn C: *Effects of anti-epileptic drug therapy on bone mineral density in ambulatory epileptic children. Brain Dev 16:382-385, 1994*
16. Pavlakis SG, Chusid RL, Roye DP, Nordli DR: *Valproate therapy: predisposition to bone fracture? Pediatr Neurol 19:143-144, 1998*
17. Heller HJ, Sakhaee K: *Anticonvulsant-induced bone disease: a plea for monitoring and treatment. Arch Neurol 58:1352-1353, 2001*