

Минерална густина кости код деце на дуготрајној антиепилептичкој терапији

Милена Димић¹, Александар Димић², Зоран Милошевић³, Јелена Војиновић¹

¹Клиника за дечје интерне болести, Клинички центар, Ниш, Србија;

²Институт за лечење и рехабилитацију, Нишка Бања, Србија;

³Завод за јавно здравље, Ниш, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Недостатак активних метаболита витамина *D* праћен негативним билансом калцијума и фосфора јесте потенцијална компликација дуготрајне примене антиепилептичке терапије (АЕТ).

Циљ рада Циљ рада је био да се испита минерална густина кости (енгл. *bone mineral density – BMD*) лумбалног дела кичме деце на АЕТ која је трајала дуже од годину дана.

Методе рада Испитана су 34 детета оболела од епилепсије (18 дечака и 16 девојчица) узраста 6–12 година (просечно $9,77 \pm 2,01$ годину) која су лечена карбамазепином, валпроатом, фенобарбитоном или њиховом комбинацијом без додатног уноса витамина *D*. Процена *BMD* лумбалног дела кичме (L_1-L_4) је начињена денситометром (*Lunar*), а добијени резултати су упоређивани с резултатима контролне групе коју је чинило 35 здраве деце истог узраста.

Резултати *Z*-скор *BMD* лумбалног дела кичме је, у поређењу с контролном групом, био значајно нижи само код девојчица на АЕТ ($-1,048 \pm 1,351$ према $-0,399 \pm 0,518$; $p=0,03$). Снижење вредности *BMD* *Z*-скора у групи болесника оба пола на антиепилептичкој политерапији било је значајније ниже у односу на контролну групу деце ($-1,153 \pm 0,938$ према $-0,043 \pm 0,815$; $p=0,007$). Дужина лечења није утицала на смањење нивоа *BMD* лумбалног дела кичме ни код дечака ($r_{xy} = -0,33$; $p=0,174$), ни код девојчица ($r_{xy} = 0,02$; $p=0,935$) на АЕТ.

Закључак Резултати истраживања су показали да АЕТ која се примењује дуже од годину дана испољава неповољно дејство на *Z*-скор *BMD* лумбалног дела кичме (L_1-L_4) деце оболеле од епилепсије, као и на неопходност одговарајуће профилактичке примене витамина *D*.

Кључне речи: минерална густина кости; антиепилептичка терапија; деца

УВОД

Кост је ткиво састављено из органског и минералног дела. Основу органског дела кости чине колагена еластична влакна, а минералног хидроксиапатит ($Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$), комплексна со калцијума и фосфора [1]. Остеогенеза и одржавање структурног интегритета кости јесу сложен и веома осетљив процес у којем учествују бројни чиниоци, као што су хормонски статус, одговарајући биланс протеина, калорија, калцијума, фосфора, витамина *D*, физичка активност и други [2]. Када је у питању минерализација скелета, посебан значај има одговарајуће покриће потреба у калцијуму, фосфору и витамину *D*. Основни извор калцијума су млеко и млечни производи. Сем у млеку, фосфора има и у другој храни. За разлику од ова два чиниоца, уобичајена исхрана оскудева у витамину *D* [3]. Његов основни извор је излагање сунцу, тј. његовој ултраљубичастој фракцији *B*, таласне дужине од 290 до 315 *nm*, која у базалним ћелијама епидермиса и фибробластима дермиса обавља конверзију 7-дехидрохолестерола у холекалциферол (витамин *D*₃) [4]. Након синтезе витамин *D* се посредством трансферина, транспортног протеина плазме, преноси до хепатоцита, где под дејством 25-хидроксилазе прелази

у 25-хидроксихолекалциферол (25*OHD*), иницијални активни метаболит витамина *D* [5]. Синтетисани 25*OHD* се транскалцифериним преноси до проксималних тубулских ћелија бубрега, где под дејством 1α-хидроксилазе прелази у дихидроксихолекалциферол (1,25(*OH*)₂*D* или калцитриол) [6]. Калцитриол је активни облик витамина *D*, односно липосолубилни хормон, који стимулише интестиналну ресорпцију калцијума и фосфора, њихову реасорпцију у проксималним тубулима бубрега, као и депоновање у остеоидни матрикс кости [7].

Познато је, међутим, да различити чиниоци, као што су обољења јетре, бубрега и неки лекови, угрожавају активацију витамина *D*, а резултат тога је поремећај минерализације кости [8]. У групу лекова с оваквим дејством убрајају се и различити антиепилептици, чија је примена веома важна у превенцији и лечењу епилепсије [8].

ЦИЉ РАДА

Циљ рада је био да се испита минерална густина кости (енгл. *bone mineral density – BMD*) у лумбалном делу кичме (L_1-L_4) деце на антиепилептичкој терапији (АЕТ) која је трајала дуже од годину дана.

Correspondence to:

Milena DIMIĆ
Ul. Mije Petrovića 15, 18000 Niš
Srbija
meladimic1@hotmail.com

МЕТОДЕ РАДА

Групу испитаника с епилепсијом који су примали АЕТ чинило је 34 деце (18 дечака и 16 девојчица). Критеријуми за укључење болесника у истраживање били су: деца оба пола, узраст од шест до 12 година, лечење антиепилептицима (валпроат, карбамазепин и фенобарбитон у монотерапији и политерапији) дуже од годину дана у ванболничким условима, нормалан неуролошки налаз и непостојање придружене болести и терапије. Контролну групу чинило је 35 здраве деце (16 дечака и 19 девојчица) исте расподеле по полу, приближно истог узраста и сличне телесне масе. Просечан узраст дечака лечених АЕТ био је $10,15 \pm 1,88$ година, а дечака контролне групе $9,12 \pm 1,82$ године ($p=0,06$). Средња вредност телесне масе дечака лечених антиепилептицима била је $36,39 \pm 12,38$ kg, а дечака контролне групе $31,31 \pm 6,21$ kg ($p=0,07$). Просечан узраст девојчица лечених АЕТ био је $9,34 \pm 2,13$ година, а испитаница контролне групе $9,10 \pm 2,47$ година ($p=0,38$). Средња вредност телесне масе девојчица лечених антиепилептицима била је $32,25 \pm 10,17$ kg, а здравих девојчица $31,87 \pm 11,09$ kg ($p=0,46$).

Дијагноза епилепсије је постављена на основу обележја клиничке слике и ЕЕГ налаза.

Три дечака с епилепсијом лечена су политерапијом (два комбинацијом валпроата и карбамазепина, а један комбинацијом фенобарбитона и карбамазепина), док је монотерапијом лечено 15 дечака (седам валпроатом, а по четири карбамазепином и фенобарбитоном). Лечење дечака у просеку је трајало $2,66 \pm 1,28$ година. Пет девојчица с епилепсијом је лечено политерапијом (четири комбинацијом валпроата и карбамазепина, а једна комбинацијом фенобарбитона и карбамазепина), а 11 монотерапијом (три валпроатом, седам карбамазепином и једна фенобарбитоном). Лечење девојчица у просеку је трајало $3,33 \pm 2,34$ године.

Из групе болесника издвојено је осморо деце која су лечена комбинацијом два антиепилептика: шесторо деце лечено је валпроатом и карбамазепином, а по једно дете фенобарбитоном и ламотригином, односно фенобарбитоном и карбамазепином. Контролну групу су чинила здрава деца одговарајуће полне и узрастне структуре. Статистичком обрадом података утврђено је да се групе могу поредити према узрасту и телесној маси. Просечан узраст болесника на политерапији био је $9,34 \pm 2,64$ године, а испитаника контролне групе $9,08 \pm 2,17$ година ($p=0,79$). Разлика између просечне телесне масе болесника на политерапији ($30,12 \pm 7,28$ kg) и деце контролне групе ($31,61 \pm 9,07$ kg) није била значајна ($p=0,63$). Лечење је у просеку трајало $5,78 \pm 3,63$ године.

Физичку активност су сви испитаници упражњавали на задовољавајућем нивоу. Такође, с обзиром на то да су били из истог региона, излагање сунцу је било приближно истог трајања.

Процена *BMD* испитаника је вршена на дензитометру марке *Lunar* (*DXA* апарат) антеропостериорним прегледом лумбалних пршљенова (L_1-L_4) и добијене су апсолутне вредности у g/cm^2 . Прецизност и репро-

дуцибилност овог апарата је 1%. Из апсолутних вредности *BMD* лумбалне кичме израчунаван је *Z*-скор *BMD* лумбалног дела кичме коригован према полу и узрасту [9].

За статистичку анализу података коришћен је софтверски пакет *SPSS*, верзија 15. За поређење међу групама примењени су Студентов *t*-тест, Ман-Витнијев (*Mann-Whitney*) *U*-тест и Пирсонова (*Pearson*) корелација.

РЕЗУЛТАТИ

Просечна вредност *Z*-скора *BMD* лумбалног дела кичме (L_1-L_4) код дечака на АЕТ била је безначајно нижа у односу на просечну вредност код дечака контролне групе ($0,116 \pm 1,29$ према $0,379 \pm 0,911$; $p=0,25$). С друге стране, просечна вредност *Z*-скора код девојчица на АЕТ била је значајно нижа у односу на вредности код девојчица контролне групе ($-1,048 \pm 1,351$ према $-0,399 \pm 0,518$; $p=0,03$). Дужина лечења није значајно утицала на вредности овога скора ни код лечених дечака ($r_{xy}=0,33$; $p=0,174$), ни код девојчица ($r_{xy}=0,02$; $p=0,935$).

Просечна вредност *BMD* изражена *Z*-скором *BMD* лумбалног дела кичме, коригована према полу и узрасту, у групи болесника на политерапији била је значајно нижа од просечне вредности у контролној групи деце ($-1,153 \pm 0,938$ према $-0,044 \pm 0,815$; $p=0,027$). Дужина лечења није значајно утицала на вредности *Z*-скора код деце која су примала антиепилептичку политерапију ($r_{xy}=0,46$, $p=0,91$).

ДИСКУСИЈА

Епилепсија чини око 2% свих неуролошких болести човека и велики је здравствени проблем широм света. Према подацима из литературе, погађа око 50 милиона људи, те се сврстава у ред најчешћих хроничних обољења. Лечење антиепилептицима траје дуго, а често и доживотно [10]. Добро је познато да, сем позитивних ефеката, АЕТ може довести до бројних биохемијских поремећаја, као што су снижење нивоа активних метаболита витамина *D*, калцијума и фосфора у серуму, и повећање активности паратиреоидног хормона и других маркера ремоделирања кости у серуму и урину [8]. Изостанак оптималног серумског *1,25(OH)D*, калцијума и фосфора има за последицу деминерализацију кости праћену снижењем вредности *BMD* и склоношћу преломима [11]. Патогенетски механизми овог поремећаја су мултифакторски [12, 13, 14]. Кључну улогу у овој патолошкој појави има активација ензима цитохром *p450* (*CYP450*) изазвана фенобарбитоном, карбамазепином и фенитоином који инактивира активне метаболите витамина *D*, чиме ремети интестиналну апсорпцију калцијума и фосфора [15].

Као поуздана и прецизна метода за процену *BMD* деце и одраслих користи се двофотонска апсорпциометрија рендгенским зрацима (енгл. *dual-energy X-ray*

absorptiometry – DXA), која има широку примену и најчешће се izvodi на лумбалном делу кичме. Кичма је претежно сagraђена од трабекуларне кости, која има активнији метаболизам у односу на радијус, врат бутне кости и друге делове скелета [16]. За разлику од рутинске радиографије, којом се поуздано могу утврдити промене тек када се изгуби више од 30–40% минералног садржаја, DXA омогућава потврду и при губитку кости од 2–5% [17].

Вредност Z-скора BMD лумбалног дела кичме болесника с епилепсијом у нашем истраживању била је нижа од вредности овог скора код испитаника контролне групе, али статистички значајно само код девојчица, што се може објаснити већом учесталошћу примене антиепилептика с индукторним дејством на CYP450, било у склопу монотерапије или политерапије. У прилог томе говоре радови знатног броја аутора који доказују јасну корелацију нижих вредности активних метаболита витамина D у серуму и степена BMD лумбалне кичме [13, 18-21].

У групи дечака с епилепсијом у нашем истраживању најчешће је примењиван валпроат у виду монотерапије и политерапије. Код њих је уочено снижење BMD, али не значајно у односу на испитанике контролне групе, што је у складу с резултатима других аутора који су проценили BMD на врату бутне кости и лумбалном нивоу током лечења валпроатима, како код деце, тако и код одраслих болесника [16, 19, 21, 22, 23]. У прилог томе говоре последња истраживања која су показала да валпроат има мањи негативан утицај на BMD у поређењу с карбамазепином или фениитоином [24]. Како је валпроат инхибитор CYP450, вероватно је

да стимулише остеокластну активност и тако ремети равнотежу између формирања и ресорпције кости, а последично изазива губитак кости [25].

Бројна истраживања су показала да је антиепилептичка политерапија већи ризик за метаболизам кости од монотерапије, што је утврђено и у нашој студији. Према налазу већег броја аутора, код болесника лечених антиепилептичком политерапијом у односу на оне који су примали антиепилептичку монотерапију знатно се чешће бележи нижа BMD, као и већа стопа патолошких вредности биохемијских маркера метаболизма и прелома кости [17, 26-29].

Дужина лечења испитаника нашег истраживања није била у значајној корелацији с вредностима Z-скора BMD лумбалне кичме болесника, што се може објаснити мултифакторском патогенезом овог поремећаја [30]. Наши резултати су слични налазима Фарата (*Farhat*) и сарадника [31], који су у групи од 29 деце узраста 11,3±3,8 година, након АЕТ која је трајала 5±4 године, установили безначајно ниже вредности Z-скора BMD у односу на вредности код испитаника контролне групе.

ЗАКЉУЧАК

Наши резултати су показали да АЕТ, посебно поливалентна, у периоду дужем од годину дана лоше утиче на вредност Z-скора BMD лумбалног дела кичме (L_1-L_4) код деце. Отуда се, ради очувања интегритета скелета, намеће неопходност одговарајуће профилактичке примене витамина D.

ЛИТЕРАТУРА

- Capuccini C, Torricelli P, Boanini E, Gazzano M, Giardino R, Bigi A. Interaction of Sr-doped hydroxyapatite nanocrystals with osteoclast and osteoblast-like cells. *J Biomed Mater Res A*. 2009; 89(3):594-600.
- Caetano-Lopes J, Canhão H, Fonseca JE. Osteoblasts and bone formation. *Acta Reumatol Port*. 2007; 32(2):103-10.
- Kumar J, Muntner P, Kaskel FJ, Hailpern SM, Melamed ML. Prevalence and associations of 25-hydroxyvitamin D deficiency in US children: NHANES 2001-2004. *Pediatrics*. 2009; 124(3):e362-70.
- Radlović N, Mladenović M, Simić D, Radlović P. Vitamin D in the light of current knowledge. *Srp Arh Celok Lek*. 2012; 140(1-2):110-4.
- Ellfolk M, Norlin M, Gyllensten K, Wikvall K. Regulation of human vitamin D₃ 25-hydroxylases in dermal fibroblasts and prostate cancer LNCaP cells. *Mol Pharmacol*. 2009; 75:1392-9.
- Radlović N. Vitamin D – fiziološki značaj i potrebe. *Arhiv za farmaciju*. 2009; 59(2-3):103-7.
- Quarles LD. Endocrine functions of bone in mineral metabolism regulation. *J Clin Invest*. 2008; 118(12):3820-8.
- Rosen CJ, Compston JE, Lian JB, editors. *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*. 7th ed. Washington DC: American Society for Bone and Mineral Research; 2008.
- Boot A, de Rider M, Pols P, Krenning E, de Muinck Kaizer-Schrama S. Bone mineral density in children and adolescents. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997; 82(1):57-62.
- Petty SJ, O'Brien TJ, WarkJD. Anti-epileptic medication and bone health. *Osteoporos Int*. 2007; 18:129-42.
- Marčić M. Osteomalacia. *Curr Osteoporos Rep*. 2008; 6:130-3.
- Chou IJ, Lin KL, Wang HS, Wang CJ. Evaluation of bone mineral density in children receiving carbamazepine or valproate monotherapy. *Acta Paediatr Taiwan*. 2007; 48:317-22.
- Pack A. Bone health in people with epilepsy: is it impaired and what are the risk factors? *Seizure*. 2008; 17:181-6.
- Fitzpatrick LA. Pathophysiology of bone loss in patients receiving anticonvulsant therapy. *Epilepsy Behav*. 2004; 5(Suppl 2):S3-15.
- Valsamis HA, Arora SK, Labban B, McFarlane SI. Antiepileptic drugs and bone metabolism. *Nutr Metab (Lond)*. 2006; 3:36.
- Akin R, Okutan V, Sarici U, Altunbas A, Gökçay E. Evaluation of bone mineral density in children receiving antiepileptic drugs. *Pediatr Neurol*. 1998; 19:129-31.
- Samaniego EA, Sheth RD. Bone consequences of epilepsy and antiepileptic medications. *Pediatr Neurol*. 2007; 14:196-200.
- Kumandas S, Koklu E, Gümüş H, Koklu S, Kurtoglu S, Karakukcu M, et al. Effect of carbamazepine and valproic acid on bone mineral density, IGF-I and IGFBP-3. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2006; 19:529-34.
- 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.
- Babayigit A, Dirik E, Bober E, Cakmakci H. Adverse effects of antiepileptic drugs on bone mineral density. *Pediatr Neurol*. 2006; 35:177-81.
- Tekgul H, Serdaroglu G, Huseyinov A, Gögben S. Bone mineral status in pediatric outpatients on antiepileptic drug monotherapy. *J Child Neurol*. 2006; 21:411-4.
- Pack AM, Morrell MJ, Randall A, McMahon DJ, Shane E. Bone health in young women with epilepsy after one year of antiepileptic drug monotherapy. *Neurology*. 2008; 70:1586-93.
- Erbayat Altay E, Serdaroglu A. Evaluation of bone mineral metabolism in children receiving carbamazepine and valproic acid. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2000; 13:933-9.
- Elliott JO, Jacobson MP, Haneef Z. Homocysteine and bone loss in epilepsy. *Seizure*. 2007; 16(1):22-34.

25. 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; 57:445-9.
26. Hahn TJ. Steroid and drug-induced osteopenia. In: Favus MJ, editor. *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1999. p.252-5.
27. Kafali G, Erselcan T, Tanzer F. Effect of antiepileptic drugs on bone mineral density in children between ages 6 and 12 years. *Clin Pediatr*. 1999; 38(2):93-8.
28. Sheth RD, Wesolowski CA, Jacob JC, Penney S, Hobbs GR, Riggs JE, et al. Effect of carbamazepine and valproate on bone mineral density. *J Pediatr*. 1995; 127(2):256-62.
29. Gniatkowska-Nowakowska A. Fractures in epilepsy children. *Seizure*. 2010; 19:324-5.
30. 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.
31. Farhat G, Yamout B, Mikati A, Demirijan S, Sawaya R, Fuleihan El-Hajj. Effect of antiepileptic drugs on bone density in ambulatory patients. *Neurology*. 2002; 58(9):78-89.

Bone Mineral Density in Children with Long-Term Antiepileptic Therapy

Milena Dimić¹, Aleksandar Dimić², Zoran Milošević³, Jelena Vojinović¹

¹Department of Pediatric Neurology, Clinical Center, Niš, Serbia;

²Institut for Therapy and Rehabilitation "Niška Banja", Niš, Serbia;

³Institut of Public Health, Niš, Serbia

SUMMARY

Introduction Vitamin D active metabolites deficit that is altered by negative calcium and phosphorus balance is a potential complication during long-term antiepileptic drug therapy.

Objective The aim of this study was to examine lumbar bone mineral density (BMD) in epileptic children receiving antiepileptic drug therapy longer than one year.

Methods The examined sample consisted of 34 epileptic children, 18 male and 16 female, aged 6-12 (9.77±2.01) years, treated with carbamazepine, valproate, phenobarbital, lamotrigine or their combination without vitamin D supplementation. The lumbar spine BMD (L₁-L₄) was estimated by a Lunar densitometer and obtained results were compared with results of 35 matched population of healthy children from the control group.

Results Lumbar BMD Z-score was significantly lower in female patients treated with antiepileptic therapy compared with those in the control group (-1.048±1.35 vs. -0.399±0.518; p=0.03). Bone mineral density Z-score decrease of both gender groups receiving antiepileptic polytherapy was significantly lower compared to the control group (-1.153±0.938 vs. -0.043±0.815; p=0.007). Therapy duration had no influence on the lumbar BMD level decrease either in boys ($r_{xy} = -0.33$; p=0.174) or in girls ($r_{xy} = -0.02$; p=0.935) treated with antiepileptic therapy.

Conclusion Our results have indicated that antiepileptic drug therapy usage longer than one year can have adverse affects on the lumbar spine BMD (L₁-L₄) in epileptic children, and that prophylactic vitamin D supplementation is also necessary in these patients.

Keywords: bone mineral density; antiepileptic therapy; children

Примљен • Received: 22/12/2011

Ревизија • Revision: 23/03/2012

Прихваћен • Accepted: 30/04/2012