



УНИВЕРЗИТЕТ „СВ. КИРИЛ И МЕТОДИЈ“
ВО СКОПЈЕ
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ-СКОПЈЕ

Марија М.Бабуновска

ЕПИДЕМИОЛОШКИ ПОКАЗАТЕЛИ НА
ЕПИЛЕПСИЈА, КОМОРБИДИТЕТИ И
РИЗИК ФАКТОРИ ЗА ОСТЕОПОРОЗА
КАЈ ПАЦИЕНТИ НА ХРОНИЧНА
АНТИЕПИЛЕПТИЧНА ТЕРАПИЈА

Докторски труд

Скопје, 2025



„SS. CYRIL AND METHODIUS” UNIVERSITY
IN SKOPJE

MEDICAL FACULTY-SKOPJE

Marija M. Babunovska

EPIDEMIOLOGICAL INDICATORS OF EPILEPSY, COMORBIDITIES AND RISK FACTORS FOR OSTEOPOROSIS IN PATIENTS ON CHRONIC ANTIEPILEPTIC THERAPY

Doctoral Dissertation

Skopje, 2025

-Ментор: Проф.Д-р Светлана Цековска, Универзитет,„Св. Кирил И Методиј” во Скопје, Медицински Факултет-Скопје, Катедра за медицинска хемија

-Членови на комисијата:

- 1.Проф. д-р Емилија Цветковска, претседател
- 2.Проф. д-р Светлана Цековска, ментор
- 3.Проф. д-р Гордана Китева Тренчевска, член
- 4.Проф. д-р Анита Арсовска, член
5. Проф. др Игор Кузмановски, член

-Дата на одбрана:

БЛАГОДАРНОСТ

Од срце им благодарам на мојата фамилија, мојата мајка, татко и брат за нивната безусловна љубов, постојана поддршка и верба во мене – секогаш сте ми биле мојата најголема сила.

На Игор – ти благодарам што беше покрај мене низ сите успони и падови, со трпение, љубов и безрезервна поддршка. Твојата помош и разбирањето од твојата фамилија ми значеа повеќе од она што зборовите можат да го пренесат.

Искрена благодарност до тимот од Одделот за епилепсии – се чувствувам привилегирана што имам можност да работам со вас. А најголема благодарност упатувам до проф. д-р Емилија Цветковска, за нејзината несебична посветеност, вредни совети, стручно водство и постојано охрабрување низ целиот процес.

ЕПИДЕМИОЛОШКИ ПОКАЗАТЕЛИ НА ЕПИЛЕПСИЈА, КОМОРБИДИТЕТИ И РИЗИК ФАКТОРИ ЗА ОСТЕОПОРОЗА КАЈ ПАЦИЕНТИ НА ХРОНИЧНА АНТИЕПИЛЕПТИЧНА ТЕРАПИЈА

Анстракт

ВОВЕД: Епилепсијата претставува честа хронична невролошка болест. Студиите покажуваат дека инциденцата на епилепсија е распределена во два пика: во детството и кај повозрасните лица, со тенденција да се зголемува над 50-годишна возраст. Ова индицира разгледување не само на нејзините клинички аспекти, туку и на поврзаните коморбидитети и различни ризик фактори кои влијаат на здравјето на пациентите. Според актуелните податоци, пациентите со епилепсија се изложени на зголемен ризик од коскени фрактури. Причините за нивното настанување се мултифакториелни. Долготрајна употреба на АЕТ несомнено е една од причините која може да влијае до развој на остеопенија и остеопороза а со тоа и зголемен ризик од коскени фрактури. Здравјето на коските е запоставено и не постојат водичи за следење во нашата држава кај оваа група на пациенти.

ЦЕЛ: Оваа дисертација има за цел да ја разгледа: инциденцата и преваленцата на епилепсијата, коморбидитети и ризик фактори на епилепсија, застапеност на остеопорозата кај пациенти со епилепсија во РСМ, застапеноста на остеопороза и остеопенија преку DXA скен кај пациенти на хронична антиепилептичната терапија и други ризик фактори и коморбидитети кои можат да влијаат на коскениот здравје на овие пациенти, со развој на остеопенија и остеопороза. Ова истражување ќе обезбеди практични препораки за за коскениот здравје, што може да има важни импликации за клиничкиот пристап а понатаму и навремен третман и следење на пациентите.

МАТРЕЈАЛИ И МЕТОДИ: Студијата се состои од два дела: ретроспективна со аналитички проспективен пристап и студија на пресек.

За ретроспективениот дел податоците беа добиени од Национална платформа за здравствена заштита(NHP)-Мој термин. Студиската група ја добивме со систематично

пребарување на NHP беа идентификувани сите субјекти со дијагностичка шифра за епилепсија (ICD-10 шифри G40.0-9), во периодот од 1 јануари 2014 година до 31 декември 2019 година. Во текот на истражувањето ќе биде извршена поделба според пол и возрастни групи. За анализата на ризик-факторите за епилепсија, податоците беа добиени од Национална платформа за здравствена заштита (NHP)-Мој термин. Пациентите беа поделени во две возрастни групи: 20–49 и ≥ 50 години. Кај постарите од 50 години беа анализирани дијагнози од МКБ-10 поврзани со мозочни удари, ЦНС нарушувања (дегенеративни, инфективни, воспалителни), мозочни трауми, мозочни тумори, метаболни болести (цироза, бубрежна инсуфициенција, алкохолизам, зависност), како и хипертензија и дијабетес. Кај пациентите од 20–49 години, дополнително беше вклучена дијагнозата G40.3 за идиопатска генерализирана епилепсија, како и состојби како интелектуална попреченост и церебрална парализа. Дијагнозата R56 (акутни симптоматски напади) беа исклучени. Преваленцата на остеопороза кај пациенти со епилепсија се процени преку мечување на пациенти со МКБ-10 шифри за остеопороза (M80.0–9, M81.0–9) и епилепсија кои примаат АЕТ. Кај формираната група беа анализирани и заеднички ризик фактори релевантни за двете состојби.

Во студијата на пресек беа вклучени 95 пациенти со епилепсија, дијагностицирани според ILAE критериуми, кои примаат антиепилептична терапија (АЕТ) подолго од 2 години. Кај сите пациенти беше измерена коскената минерална густина (BMD) на лумбалниот 'рбет и феморалниот врат со DXA-скен, според СЗО критериуми и беше направена VFA проценка на вертебрални фрактури. Анализирани беа серумските концентрации на 25(OH)D3 и вкупен калциум. Податоците беа прибрани со прашалник кој опфаќа демографија, медицинска историја и историја на медикаменти, коморбидитети и животен стил.

Коскената густина беше анализирана со следниве варијабли: пол, возраст, менопауза, времетраење на епилепсија, моно/поли АЕТ, етиологија на епилепсија, коморбидитети, компресивни фрактури или фрактури во минатото, физичка активност, пушење на цигари, БМИ, серумски концентрации на Витамин Д и калциум. -Инклузиони критериуми: пациенти >20 години на АЕТ >2 години (моно/поли терапија).

-Ексклузивни критериуми: лица <20 години. Пациенти кај кои ќе се регистрираат тешки не контролирани хепатални заболувања, бубрежни заболувања, белодробни заболувања, хематолошки заболувања, ревматолошки заболувања, болести на паратироидна жлезда, болести на надбубрежната жлезда, дијабетес тип I, сите видови на хормонска заместувачка терапија кај постменопаузални жени, терапија со бисфосфонати, терапија со кортикостероиди, хемотерапевтски агенси, H2 блокатори или инхибитори на протонска пумпа, злоупотреба на супстанции, бремени жени, osteogenesis imperfecta, нелекуван долготраен хипертироидизам, малапсорпција. Сите учесници дадоа информирана согласност, во согласност со Хелсиншката декларација.

Бидејќи применети следниве статистички методи: : STATISTICA 10, IBM SPSS statistics 20. Атрибутивните статистички серии се анализирани (пол, возраст, BMI, BMD, коморбидитети, ризик фактори, АЕТ-моно или политерапија) со одредување на коефициент на односи и проценти на структура. Разликата т.е. статистичката значајност меѓу откриените разлики на атрибутивните серии е одредувана со тест на разлики/difference test. Категориските варијабли со Chi-square тест, а потоа е применета корекција за мултиплина (повеќекратна) анализи по формулата на Bonferroni. Нумеричките серии се анализирани со мерките на централна тенденција и мерките на дисперзија. Корелациите се анализирани со помош на Pearson-овиот коефициент на корелација (r). Зависност помеѓу атрибутивните серии се анализираа со Pearson Chi-square test. За квантифицирање на сигнификантни ризик фактори се применуваа односот на предимство/превага Odds Ratio (OR) и релативен ризик (RR). За CI (confidence interval-95%) ќе се дефинира статистичката значајност за ниво на грешка помала од 0,05 (p). Од епидемиолошките показатели се користеше инциденца и преваленца.

РЕЗУЛТАТИ: Период преваленца за периодот 2014-2019 година изнесува 7,3 на 1.000 жители. Во Македонија инциденцата е 67,07 на 100,000. Нашите резултати покажуваат дека инциденцата специфична по возраст е висока во детството и адолесценцијата, константна (и ниска) во млада адултна возраст и постепено расте во секоја наредна возрасна група по 50-годишна возраст. Највисока инциденца е регистрирана кај групата 70-79 години. Најдовме статистички значајна повисока

инциденца и период преваленца на епилепсија кај мажите во споредба со жените, на 1.2 мажи се регистрира една жена, сооднос постојано е 1.2:1. Ризик фактори во групата над 50 години за ново дијагностицирана епилепсија се исхемичен мозочен удар 23,9%, мозочни неоплазми 14,2%, хеморагичен удар 8,03%, деменција 7,63%, метаболна енцефалопатија 3,62%, а сите останати се застапени под 3%. Со непозната етиологија се регистрираат 38.88% од новорегистрираните пациенти со епилепсија.

Нај чести ризик фактори во групата од 20-49 год. беа следниве кај 8.12% се регистрира мозочна неоплазма, потоа следува со 6.88% интелектуална попреченост, потоа со 6.43% генетска етиологија (ИГЕ), со 5.15% застапен е исхемичниот мозочен удар, со 3.91% трауматски мозочни повреди, зависност од алкохол 3,37, зависност од супстанции 1,68 и т.н. Со непозната етиологија се регистрираат 58.61%.

Вкупната преваленцата на остеопороза беше 3% на просечна возраст 62,6 години и беа од женски пол. Нај чести коморбидитети беа мозочниот удар, депресија, заболувања на тироидна, реуматоиден артритис, церебрална парализа.

Во студијата на пресек: Кај 29.5% се регистрираше уредна минерална коскена густина а кај 70.5% се регистрира намалена коскена минерална густина кај 20 % остеопороза а кај 50% остеопенија. Независни ризик фактори за намалување на косекната минерална густина беа возраста, женски пол и менопауза, поли АЕТ, времетраењето на епилепсија, присуство на коморбидитет.

ЗАКЛУЧОК: Истражувањети ги опфати првите наоди во однос на инциденца, преваленца и коморбидитети кај пацинети со епилепсија опфаќајќи ја целата популацијана во земјава. Ги понуди и првите практични насоки во однос на коскено здравје кај пациенти со епилепсија. Овие насоки имаат за цел да обезбедат препораки за превенција од фрактури, како и да го подобри квалитетот на животот на пациентите со епилепсија.

Клучни зборови: нциденца на епилепсија, преваленца на епилепсија, коморбидитети на епилепсија, антиепилептична терапија, косекно здравје, остеопороза, остеопенија

Научна област: неврологија

Потесна научна област: епилепсија

EPIDEMIOLOGICAL INDICATORS OF EPILEPSY, COMORBIDITIES AND RISK FACTORS FOR OSTEOPOROSIS IN PATIENTS ON CHRONIC ANTIEPILEPTIC THERAPY

Abstract

INTRODUCTION: Epilepsy is one of the most common chronic neurological disorders. Studies show that the incidence of epilepsy follows a bimodal distribution, with peaks in childhood and in older adults, and a tendency to increase after the age of 50. This highlights the need to consider not only the clinical aspects of the disease, but also the associated comorbidities and various risk factors that affect patients' overall health. According to current data, patients with epilepsy are at increased risk of bone fractures. The causes of these fractures are multifactorial. However, long-term use of antiepileptic drugs (AEDs) is recognized as a significant contributor to reduced bone mineral density, potentially leading to osteopenia and osteoporosis, and consequently elevating the risk of skeletal fractures. Despite this, bone health remains an under-recognized issue in this population, and there are currently no standardized national guidelines for monitoring bone status in patients with epilepsy in our country.

OBJECTIVE: This dissertation aims to examine the incidence and prevalence of epilepsy, its comorbidities and risk factors, the prevalence of osteoporosis in patients with epilepsy in the Republic of North Macedonia, and the presence of osteoporosis and osteopenia assessed by DXA scan in patients on chronic anti-epileptic drugs. It also aims to investigate additional risk factors and comorbidities that may affect bone health in patients with epilepsy, leading to the development of osteopenia and osteoporosis. This research will provide a deeper understanding of the complexity of epilepsy and its relationship with bone health, which may have important implications for clinical management, as well as for timely treatment and monitoring of these patients.

MATERIALS AND METHODS: The study consists of two parts: a retrospective study with an analytical prospective approach and a cross-sectional study.

For the retrospective part, data were obtained from the National Health Platform (NHP). The study group was identified through a systematic search of the NHP, where all individuals with a diagnostic code for epilepsy (ICD-10 codes G40.0–G40.9) were identified in the period from January 1, 2014, to December 31, 2019. During the analysis, participants were stratified by sex and age group.

To analyze risk factors for epilepsy, data were also obtained from the National Health Platform (NHP). Patients were divided into two age groups: 20–49 and ≥ 50 years. For individuals aged 50 and above, ICD-10 codes related to stroke, CNS disorders (degenerative, infectious, inflammatory), brain trauma, brain tumors, metabolic diseases (cirrhosis, renal insufficiency, alcoholism, substance use disorders), as well as hypertension and diabetes, were analyzed. In the 20–49 age group, the diagnosis G40.3 for idiopathic generalized epilepsy was included, along with conditions such as intellectual disability and cerebral palsy. The diagnosis R56 (acute symptomatic seizures) was excluded.

The prevalence of osteoporosis among patients with epilepsy was assessed by matching individuals with ICD-10 codes for osteoporosis (M80.0–M80.9, M81.0–M81.9) and epilepsy who were receiving anti-epileptic therapy (AET). Within this matched group, common risk factors relevant to both conditions were also analyzed.

The cross-sectional study included 95 patients with epilepsy (according to ILAE criteria) who had been receiving AET for more than two years. Bone mineral density (BMD) was measured in all participants at the lumbar spine and femoral neck using DXA scan, following WHO criteria and a vertebral fracture assessment (VFA) was performed. Serum levels of 25(OH)D3 and total calcium were analyzed. Data were collected via a questionnaire covering demographics, medical history, medication use, comorbidities, and lifestyle factors.

Bone density was analyzed based on the following variables: sex, age, menopause status, average duration of epilepsy, mono/polytherapy with AET, epilepsy etiology, comorbidities, history of compressive or previous fractures, physical activity, smoking status, BMI, and serum concentrations of vitamin D and calcium.

-Inclusion criteria: Patients aged >20 years receiving AET for >2 years (mono- or polytherapy).

-Exclusion criteria: Individuals <20 years old. Patients with documented severe uncontrolled hepatic, renal, pulmonary, hematological, or rheumatological diseases; disorders of the parathyroid or adrenal glands; type I diabetes; any form of hormone replacement therapy in postmenopausal women; treatment with bisphosphonates, corticosteroids, chemotherapeutic agents, H2 blockers, or proton pump inhibitors; substance abuse; pregnancy; osteogenesis imperfecta; untreated long-standing hyperthyroidism; and malabsorption syndromes.

All participants gave informed consent in accordance with the Declaration of Helsinki.

The following statistical methods were applied: Descriptive statistical series (sex, age, BMI, BMD, comorbidities, risk factors, and antiepileptic therapy—monotherapy or polytherapy) were analyzed by calculating odds ratios and structural percentage distributions. Differences in attribute variables were tested using the difference test. Categorical variables were analyzed using the Chi-square test, with correction for multiple comparisons using Bonferroni formula.

Numerical variables were analyzed using measures of central tendency and dispersion. Correlations were analyzed using Pearson's correlation coefficient (r). Associations between categorical variables were tested with the Pearson Chi-square test. To quantify significant risk factors, Odds Ratios (OR) and Relative Risks (RR) were calculated. A 95% confidence interval (CI) was used, and statistical significance was defined as $p < 0.05$. From epidemiological indicators, incidence and prevalence were used.

RESULTS: The period prevalence, i.e., the rate of individuals diagnosed with epilepsy in our country during the period 2014–2019, was 7.3 per 1,000 inhabitants. The incidence rate in North Macedonia was 67.07 per 100,000. Our results show that the age-specific incidence is high during childhood and adolescence, remains constant (and low) in young adulthood, and gradually increases with each subsequent age group after the age of 50. The highest incidence was recorded in the 70–79 age group. A statistically significant higher incidence and period prevalence of epilepsy was observed in males compared to females, with a consistent male-to-female ratio of 1.2:1.

Risk factors for newly diagnosed epilepsy in individuals over the age of 50 include: ischemic stroke (23.9%), brain neoplasms (14.2%), hemorrhagic stroke (8.03%), dementia (7.63%), and metabolic encephalopathy (3.62%), while all other causes are present in less

than 3%. In 38.88% of newly diagnosed patients in this age group, the etiology remains unknown.

The most common risk factors in the 20–49 age group were as follows: brain neoplasm in 8.12% of cases, intellectual disability in 6.88%, genetic etiology (IGE) in 6.43%, ischemic stroke in 5.15%, traumatic brain injury in 3.91%, alcohol dependence in 3.37%, and substance abuse in 1.68%, among others. In this group, 58.61% of cases were recorded as having unknown etiology.

The overall prevalence of osteoporosis was 3%, with a mean age of 62.6 years, and all affected individuals were female. The most common comorbidities included stroke, depression, thyroid disorders, rheumatoid arthritis, and cerebral palsy.

Cross-sectional study findings: Normal bone mineral density (BMD) was observed in 29.5% of patients, while 70.5% had reduced BMD—20% with osteoporosis and 50% with osteopenia. Independent risk factors for reduced BMD included aging, female sex and menopause, polytherapy with AET, epilepsy duration, and the presence of comorbidities.

CONCLUSION: This study presents the first findings on the incidence, prevalence, and comorbidities in patients with epilepsy, covering the entire population of the country. It also offers the first practical recommendations regarding bone health in patients with epilepsy. These guidelines aim to support the prevention of fractures and to improve the quality of life for individuals living with epilepsy.

Keywords: epilepsy incidence, epilepsy prevalence, epilepsy comorbidities, anti-epileptic therapy, bone health, osteoporosis, osteopenia

Scientific field: neurology

Scientific subfield: epilepsy

Листа на кратенки

AET/AED	антиепилептична терапија/antiepileptic drug
ILAE	Интернационалната лига против епилепсија
EEГ	електроенцефалографија
ХИВ	Human Immunodeficiency Virus
BMD	коскена минерална густина
GAD	глутамин ацид декарбоксилаза
ASD	Аутистичен спектар на нарушувања (Autism spectrum disorder)
ТС	туберозна склероза
GABA	гама-аминобутерна киселина
ЕИАЕД /EIAEDs	ензим-индуцирачки антиепилептични лекови
НЕЕИАЕД /NEEIAEDs	не ензим-индуцирачки антиепилептични лекови
CBZ	Carbamazepine
VPA/ВПА	Valproate
LMT	Lamotrigine
LEV	Levetiracetam
ОХВ	Oxcarbazepine
TPM	Topiramate
PB	Phenobarbital
ASM	лекови против напади (anti-seizure medication)
СЗО	Светската здравствена организација
SSRI	Selective Serotonin Reuptake Inhibitors
ID	интелектуална попреченост
NHP	Национална платформа за здравствена заштита
CP	церебралната парализа
PWE	луѓе со епилепсија (people with epilepsy)
FRAX	алатка за проценка на ризик од фрактура (Fracture risk assessment tool)
NICE	Националниот институт за здравје и грижа
DEXA	двојноенергетска рендгенска апсорпциометрија) скенирање (dual-energy X-ray absorptiometry)
EHR	Електронска здравствена евиденција
MRI	магнетна резонанца
NHIF	национален фонд за здравствено осигурување
EHR	Електронска здравствена евиденција
ДЗС	Државент завод за статистика
KTM	компјутерска томографија
МКБ 10 (ICD)	меѓународна класификација на болести 10
VFA	Проценка на фрактура на пршлени (Vertebral Fracture Assessment)
ИГЕ	идиопатска генерализирана епилепсија
ДМ	Дијабетес мелитус
ХТА	артериска хипертензија
БМИ	индекс на телесна маса (body mass index)

Содржина

1.0 Вовед	1
1.1 Епидемиолошки карактеристики на епилепсијата, дефиниција и класификација на епилепсијата	1
1.1.1 Дефиниција на епилепсијата, класификација на напади и на епилепсијата	2
1.1.2 Класификација на тип на напади	2
1.1.3 Класификација на епилепсијата	3
1.2 Ризик фактори и коморбидитети кај епилепсија(механизми на асоцијација и идентификација)	4
1.2.1 Механизми на асоцијација меѓу епилепсија, ризик фактори и коморбидитети	4
1.2.2 Идентификација на ризик фактори и коморбидитети на епилепсија	7
1.3 Коскено здравје кај пациенти со епилепсија	7
1.3.1 Медикаментозен третман на епилепсија, механизам на дејство и метаболизирање на АЕТ.	7
1.3.2 Резултатни механизми на асоцијација помеѓу епилепсија и фрактури преку намалување на минерална коскена густина	10
1.3.3 Механизми на дејство на АЕТ врз коскената минерална густина.	12
1.3.4 Поврзаноста на намалување на BMD со типот на АЕТ	15
Дали ензимски индуктори на CYP-450 (EIAEDs), се поштетни во однос на намалување на BMD од не ензимски индуктори (NEIAED)?	
1.3.5 Дефиниција и застапеност за остеопороза/остеопенија	17
1.3.6 Заеднички коморбидитети на епилепсија и коскено здравје и ризик од фрактури	19
1.3.7 Начинот на живот и коскено здравје кај пациенти со епилепсија	21
1.3.8 Алатки за проценка на ризикот од фрактури	22
1.3.9 Досегашни препораки за следење на коскено здравје кај пациенти со епилепсија, експонирани на хронична АЕТ	23
2.0 Мотив:	26
3.0 Цели	27
3.1 Работни хипотези:	27
4.0 Материјали и методи	29
4.1 Дизајн на студијата	29
4.1.1 Ретроспективен дел со проспективна анализа на податоците	29
4.1.1.1 Извор на податоци	29
4.1.1.2 Студиска група	30
4.1.2 Студија на пресек(cross sectional study)	33
4.1.2.1 Инклузиони критериуми	37
4.1.2.2 Ексклузивни критериуми:	37
4.1.3 Статистички методи	38
5.0 Резултати	39
5.1 Ретроспективен дел	39
5.2 Студија на пресек	60
6.0 Дискусија	88

7.0 Заклучоци	109
8.0 Литература	112

Вовед

Епилепсијата претставува честа хронична невролошка болест. Студиите покажуваат дека инциденцата на епилепсија е распределена во два пика: во детството и кај постарите лица, но има тенденција да се зголемува по 50-годишна возраст. Ова индицира разгледување не само на нејзините клинички аспекти, туку и на поврзаните коморбидитети и различни ризик фактори кои влијаат на здравјето на пациентите. Според актуелните податоци, пациентите со епилепсија се изложени на зголемен ризик од коскени фрактури. Причините за нивното настанување се мултифакториелни. Долготрајна употреба на АЕТ несомнено е една од причините која може да влијае до развој на остеопенија и остеопороза а со тоа и зголемен ризик од коскени фрактури. Од друга страна природата на епилепсијата како болест која се карактеризира со рекуретни напади бара редовно и најчесто долготрајно користење на АЕТ. Здравјето на коските е запоставено и не постојат водичи за следење во нашата држава кај оваа група на пациенти.

1.1 Епидемиолошки карактеристики на епилепсијата, дефиниција и класификација на епилепсијата

Епилепсијата претставува болест на мозокот која клинички се карактеризира со не провоцирани напади. Со неа живеат милиони луѓе ширум светот. На глобално ниво, во 2016 година процената на активна епилепсија изнесува 45,9 милиони случаи. Покрај намалување на товарот на одредени болести во последните децении, епилепсијата е важна причина за инвалидитет и смртност (1,2)

Сеопфатна синтеза на 222 објавени меѓународни студии ја откри точната преваленца на активната епилепсија од 6,38 на 1000/жители (95% CI 5,57-7,30) и годишна кумулативна инциденца од 67,77 на 100.000/жители (95% CI 56.69-81.03) (3)

Секуларните трендови во периодот од 2005 до 2010 година на инциденца и преваленца на епилепсијата значително се намалуваат во неодамнешна изведена студија во Канада (4)

Во Кина анкетата од 2000–2002 година обезбеди стандардирана животна преваленца од 6.79% (95% CI 5.96% до 7.74%). Анкетата од 2012–2013 година даде стандардирана

животна преваленца од 3.97 % (95% CI 3.13% до 5.04%), што претставува намалување од 41% во текот на 12 години ($p < 0.001$) (5)

Инциденцата на епилепсија е повисока во земјите со низок и среден приход во однос со земјите со висок приход (4, 6, 7-18)

Мета-анализата покажа дека средната инциденца на 100.000/жители годишно е 45,0 за земјите со висок приход и 81,7 за земјите со низок и среден приход (19)

Мал број на епидемиолошки студии за епилепсија се достапни за Југоисточна Европа (20, 21)

Инциденцата на епилепсија е бимодално распределена во два пика: во детството и постарите лица, но со текот на времето, таа постојано има тенденција да се зголемува по 50-годишна возраст и опаѓа кај младите адулти (20-50 год) (9, 22)

1.1.1 Дефиниција на епилепсијата, класификација на напади и на епилепсијата

Во 2014 работната група на Интернационалната лига против епилепсија (ILAE) предложи клиничка дефиниција на епилепсија.

Епилепсијата се смета за болест на мозокот која се дефинира со која било од следниве состојби:

- најмалку два не провоцирани (или рефлексни) напади, кои се временски разделени со минимум 24 часа
- еден не провоциран (или рефлексен) напад и веројатност за повторување на истиот слична со општиот ризик за рекуренција (најмалку 60%) после 2 не провоцирани напади, кои ќе се случат во наредни 10 години
- дијагноза на епилептичен синдром. (1)

1.1.2 Класификација на тип на напади

Според ILAE базичната практична класификација на напади од 2017 опфаќа: напад со фокален почеток, генерализиран напад и напад со непознат почеток.

-Нападите со фокален почеток можат да бидат со сочувана или со нарушена свест. Можат да имаат моторен и немоторен почеток.

Моторен почеток може да биде презентираан со автоматизми, атонични, клонични, епилептични спазми, хиперкинетски, миоклонусни и тонични напади.

Немоторниот почеток може да биде манифестиран со бихејвиорален арест, автономни манифестации, когнитивни, емоционални и сензорни.

Можат да бидат и фокални напади со премин во билатерално тонично/клонични напади.

-Генерализираните напади можат да бидат моторни и не моторни.

Моторните можат да бидат тонично-клонични, клонични, тонични, миоклонични, миоклонично-тонично-клонични, атонични, епилептични спазми.

Не моторните можат да бидат абсанси типични и атипични, миоклонусни, и миоклонии на олни капаци.

-Нападите со непознат почеток можат да бидат моторни и не моторни, а можат да бидат и не класифицирани.(23)

1.1.3 Класификација на епилепсијата

Класификацијата на епилепсијата се состои од три нивоа: тип на напад, тип на епилепсија и епилептичен синдром.

По дијагнозата на типот на напад, следниот чекор е дијагноза на типот на епилепсија. Според Интернационалната лига против епилепсија класификацијата на епилепсиите од 2017 година вклучува 3 главни групи на епилепсија: фокална епилепсија, генерализирана епилепсија, комбинирана- генерализирана и фокална епилепсија, како и непозната.

Третото ниво е синдром на епилепсија, каде може да се постави специфична синдромска дијагноза. Типична возраст на почеток на напади, специфични типови на напади и специфични урнеци на електроенцефалографија-ЕЕГ и други карактеристики, кои кога се земаат заедно во предвид овозможуваат специфична дијагноза на епилептичен синдром.

Откривањето на етиологијата на епилепсија придонесува за оптимизирана класификација и има важни импликации во третманот на пациентот.

Етиолошката дијагноза треба да се разгледа од самиот почеток кога пациентот првпат ќе се јави, и на секој чекор од дијагностичкиот процес. Епилепсијата на пациентот може да биде класифицирана во повеќе од една етиолошка категорија.

Во последниве години има значително проширување во нашето разбирање за основните етиологии на епилепсиите, поткрепени со напредокот во модерната невро-визуелизација и генетско тестирање. Бидејќи таквата терминологија како „идиопатска“, „криптогена“ и „симптоматска“ повеќе не се користи.

Епилепсиите сега се опишани попрецизно според нивните специфични основни етиологии.

Според етиологијата епилепсиите се поделени:

- структурна етиологија(мозочни удари, малформации на кортикалниот развој-фокална кортикална дисплазија, васкуларни малформации, хипокампадна склероза, хипоксично-исхемични, трауматски повреди, тумори, поренцефалични цисти, полимикрогирија, туберозна склероза кои имаат структурна и генетска етиологија)
- генетска (хромозомални и генетски абнормалности)
- метаболна етиологија (уремија, аминокислотопати или пиридоксин-зависни напади, церебрална дефициенција на фолат)
- имунолошки посредувана етиологија (автоимун енцефалитис)
- инфективна (неуроцистицеркоза, туберкулоза, ХИВ, церебрална маларија, субакутен склерозирачки паненцефалитис, церебрална токсоплазмоза и вродени инфекции како што се вирусот Зика и цитомегаловирус. Овие инфекции понекогаш имаат структурен корелат.)
- непозната етиологија. (24)

1.2 Ризик фактори и коморбидитети кај епилепсија(механизми на асоцијација и идентификација)

1.2.1 Механизми на асоцијација меѓу епилепсија, ризик фактори и коморбидитети

Со разбирањето на механизмите на поврзаност меѓу епилепсијата и коморбидитетите, во иднина може да се смени концепцијата на епилепсијата. Епилепсијата може рационално да се дефинира како болест која не се карактеризира само со епилептични напади како што споменавме порано, туку и со нејзините поврзани биолошки,

психолошки и социјални состојби. Епилепсијата во иднина може исто така да се разгледува како дел од функционалниот спектар на мозочни заболувања кои се карактеризираат со абнормална пароксизмална невронална или глијална активност. Оваа предиспозиција кон пароксизмална активност може да се смета за заеднички ризик фактор.

Врз основа на тековното разбирање, механизмите на асоцијација помеѓу епилепсијата и ризик факторите, можат да се поделат во пет категории: каузативни механизми, резултантни механизми, заеднички ризик фактори, двонасочни ефекти и случајна или лажна асоцијација.(25, 26)

Едни од нај едноставните механизми на асоцијација се каузативните механизми. Тука, коморбидната состојба настанува прва, која потоа предизвикува епилепсија преку директни или индиректни причинско-последични механизми. Мозочен удар, трауматски повреди на мозокот и неоплазма се меѓу најчестите причини за симптоматска епилепсија кои се причинско-последично поврзани со епилепсијата. На пример, цереброваскуларните болести имаат директна причинско последична врска-предизвикуваат нов случај на епилепсија, додека пушењето цигари може индиректно да предизвика епилепсија како резултат на неоплазма или мозочен удар. Дополнително кардиоваскуларните заболувања, метастази во мозокот го зголемуваат ризикот на развој на епилепсија индиректно. (26)

Резултатните механизми можат да се објаснат со користење на антиепилептична терапија (АЕТ), која може да игра клучна улога во овој механизам на асоцијација и може да резултира со намалена коскена минерална густина (BMD), а со тоа да го зголеми ризикот за коскени фрактури. (26)

Постоење на заеднички ризик фактор може да создаде врска помеѓу епилепсијата и други здравствени состојби, но не значи дека една состојба ја предизвикува другата. Оваа врска не е причинска, туку е резултат на заедничките фактори кои ги делат овие состојби. Разбирањето на овие механизми е важно за да се развие подобра клиничка и научна пракса за третман и превенција на епилепсијата и нејзините потенцијални коморбидитети. Преку пример ко-појавата на дијабетес мелитус тип I и некои типови на епилепсија на темпоралниот лобус се посредувани преку присуство на антитела на глутамин ацид декарбоксилаза(GAD). (26)

Генетски фактори можат да се објаснат преку мутации кои имаат генетска плеотропија, каде исти гени влијаат на повеќе различни нарушувања. Пример мутациите во SCN1A, ген што ја кодира алфа суб-единицата на волтажно зависниот натриум-ов јон, може да резултира со развој на синдромот на Дравет (Dravet syndrome) -тешка миоклонична епилепсија во инфантилен период, како и моторни нарушувања. Интеракцијата меѓу генетиката, епилепсијата и нејзините коморбидитети вклучува и каузативни и резултатни асоцијации. Каде еден фактор пример мутација на генот TSC1 кај туберозна склероза предизвикува кортикални тубери, кои предизвикуваат епилепсија преку каузативна асоциација. Генетските фактори можат да влијаат и како модификатори, кои делуваат како трета варијабла што влијае на односот- причина и ефект. Пример зголемен ризик после трауматска повреда на мозок кај носители на APOE4 алел. Како и Stevens-Johnson syndrome по започнување на третман со карбамазепин кај носители на HLAB*1502 или HLA-A*3101 алели. (26)

Двонасочна би-дирекционална или реципрочна асоцијација се јавува кога еден услов може да предизвика друг услов и обратно. Овие два услови немаат строга временска низа, што значи дека едниот не мора да му претходи на другиот. Наместо тоа, тоа вклучува комплексна врска помеѓу две состојби преку патофизиологија, генетика и околина. Епилепсијата има двонасочна асоцијација со депресија, анксиозност, психоза, нарушувања на аутистичен спектар, мигрена, нарушување на вниманието и хиперактивност. Пример бидирекционални ефекти помеѓу аутизамот (ASD) и епилепсијата во контекст на специфична состојба, туберозната склероза (ТС). Иако може да изгледа дека аутизмот и епилепсијата можат да се предизвикуваат взаемно, во случајот на туберозната склероза, времето кога се појавуваат двете состојби може да се разликува кај различни пациенти, и ова не значи дека тие директно се предизвикуваат една со друга. Напротив, се работи за комплексна интеракција помеѓу генетиката, структурните промени во мозокот и можеби други фактори во животната средина. (26)

Артритис , хроничен замор, астма , пептичен улкус и гастроинтестинални крварења може да имаат лажна асоцијација со епилепсија. (26)

1.2.2 Идентификација на ризик фактори и коморбидитети на епилепсија

Што се однесува до коморбидитетите и ризик факторите кај епилепсија освен механизмот на дејство битна ни е и нивната идентификација.

Ризик факторите кај епилепсија се специфични и се разликуваат според возраста (9,10)

Епилепсијата во детска возраст и епилепсијата со доцен почеток имаат добро дефинирани и различни ризик фактори.

Кај епилепсијата во детска возраст, најчести ризик фактори се: мозочно оштетување како резултат на пренатална или перинатална повреда и генетско/претпоставено генетско (поврзано со малформации на кортикален развој или идиопатска генерализирана епилепсија) (10, 27)

На младите адути често им недостасуваат сигнификантни состојби поврзани со ново дијагностицирана епилепсија. Ризик факторите опишани во постоечката литература се различни и вклучуваат цереброваскуларни заболувања, траума на мозокот и неоплазми. (9, 10, 28, 29)

Една третина од лица со епилепсија во Африка и Јужна Америка имаат инфекции како маларија, невроцистицеркоза и онхоцеркијаза (30,11,31)

Епилепсијата со доцен почеток претежно е поврзана со мозочен удар и дегенеративни болести на мозокот (32)

Големи популациони студии кои ја откриваат етиологијата на епилепсија кај возрасни и постари лица беа објавени пред неколку децении (9,33) . Додека поновите студии базирани на хоспитализирани пациенти ги испитуваа причините за епилепсија кај ограничен број пациенти (34-37).

1.3 Коскено здравје кај пациенти со епилепсија -влијание на АЕТ како и другите ризик фактори како коморбидитетите кои можат да влијаат на коскено здравје на пациентите со епилепсија со развој на остеопенија и остеопороза

1.3.1 Медикаментозен третман на епилепсија, механизам на дејство и метаболизирање на АЕТ.

Индивидуализиран пристап со антиепилептична терапија (АЕТ) претставува златен стандард при инцијален третман на епилепсија. Епилепсијата како хронична болест често има потреба од долготраен третман со поли или моно-антиепилептична терапија. Антиепилептичната терапија игра улога примарно во блокирање на иницијација на напад или блокирање на ширење на напад. Ова се случува со варијации на механизми кои ја модифицираат активност на јонските канали или неуротрасмитерите (блокатори на натриумови канали, инхибитори на калциумови канали, појачување на гама-аминобутерна киселина GABA, блокатори на глутамат, инхибитори на карбонична анхидраза, полови хормони, синаптички везикулорен протеин 2A врзувачки агенси и други непознати механизми на дејство), во многу случаи овие медикаменти имаат плеотропни ефекти. Тие ја атенуираат активноста на нападот, и не ја менуваат природата на болеста.

Докажано е дека 2/3 од пациентите со ново-дијагностицирана епилепсија одговараат добро на АЕТ, а 1/3 се фармакорезистентни, и тие се најчесто примаат повеќе од 2 видови АЕТ. (38)

Повеќето од АЕТ се подложни на интензивен метаболизам, главно преку оксидација од страна на цитохром P450 (CYP) ензими (фаза I реакции) или глукуронидација од страна на UGT ензими (фаза II реакции). (39,40)

Исклучоци се леветирацетам и руфинамид, кои се хидролизираат, и габапентин, прегабалин и вигабатрин, кои се излачуваат непроменети преку бубрезите. (39) На кратко ќе го споменеме главниот механизам и метаболизирањето на најчесто употребуваните антиепилептици во нашата држава. Главен механизам на дејство на фенобарбитонот е преку врзување на (GABA)-A рецепторот, продолжувајќи го отворањето на хлоридниот канал. Најчесто се метаболизира во црниот дроб, но приближно една четвртина од дозата се елиминира непроменета преку урината. Тој е моќен индуктор на хепаталните P450 ензими, што го забрзува метаболизмот на лековите што се метаболизираат од овој ензимски систем и ја намалува нивната концентрација во плазмата. Ова влијае на неговата употреба во комбинирата терапија, бидејќи може да ги направи конкомитатните антиепилептици помалку ефикасни доколку се метаболизираат во црниот дроб. (41)

Главениот механизам на дејство на карбамазепин е преку блокирање на натриумовиот канал на волтажно зависен начин, намалувајќи го високо-фреквентното невронално празнење. Се метаболизира во црниот дроб, главно преку CYP 3A4. Најважниот метаболит е carbamazepine-10, 11-epoxide, тој е активен и одговорен за некои несакани ефекти. Карбамазепинот е потентен ензимски индуктор, што значи дека го намалува нивото на лекови и ендогени супстанции што се метаболизираат преку P450 системот. Дополнително, карбамазепин го индуцира својот сопствен метаболизам, процес познат како автоиндукција, што доведува до зголемен клиренс на лекот во период од 2 до 4 недели. Ова резултира со скратен полуживот и пониска концентрација на лекот во серумот. (41)

Оскарбазепин е структурен аналог на карбамазепин, но малите структурни разлики резултирале со значителни разлики во метаболизмот и индукцијата на метаболите патишта. Главниот механизам на дејство е преку блокирање на натриумовиот канал, инхибирајќи високо-фреквентно репетитивно невронално празнење. Окскарбазепин е слаб индуктор на CYP 3A4 и слаб инхибитор на CYP 2C19. Не го индуцира својот сопствен метаболизам. Окскарбазепин има поголема веројатност да предизвика хипонатремија отколку карбамазепин; симптоматска хипонатремија е почеста кај постарите лица и оние кои земаат диуретици (41). Валпроат има плеотропно дејство, вклучувајќи потенцирање на GABA, блокирање на T-тип калциумови канали и блокирање на натриумовите канали. Валпроат се метаболизира обемно преку конјугација и оксидација. Тој е моќен инхибитор. (41)

Ламотригин неговиот основен механизам на дејство е преку блокирање на натриумовите канали. Се метаболизира во црниот дроб, главно преку процесот на глукуронидација, и потоа се излачува преку урината. (41)

Топирамат има повеќе механизми на дејство, вклучувајќи антагонизам на α amino-3-hydroxy-5-methylisoxazole-4-propionic acid (AMPA)/kainate рецептори, почачување на активноста на GABA и блокирање на волтажно зависни натриумови канали. Се метаболизира делумно во црниот дроб, при што околу 70% се елиминира неизменет преку урината. Тој е благ инхибитор на CYP 3A4 и благ индуктор на CYP 2C19. Претставува дозно-зависен индуктор.(41) Леветирацетам главниот механизам на дејство на леветирацетам е врзувањето за протеинот на синаптичките везикули SV2A.

Ова изгледа доведува до неспецифично намалување на ослободувањето на невротрансмитери во состојба на неуронска хиперактивност. Нема хепатичен метаболизам; 66% се излачува непроменет преку урината, а остатокот се хидролизира во неактивни соединенија. Нема познати значајни фармакокинетички интеракции. (41)

Според краткиот опис на нај честите АЕТ може да заклучиме дека ензимски индуктори се: карбамазепин, фенобарбитон и окскарбазепин. Ензимски индуктори се: валпроат и топирамат(дозно зависен индуктор). Ламотригинот се ментаболизира со процесот на глукуронидација. А леветирацетамот нема хепатичен метаболизам.

1.3.2 Резултатни механизми на асоциација помеѓу епилепсија и фрактури преку намалување на минерална коскена густина

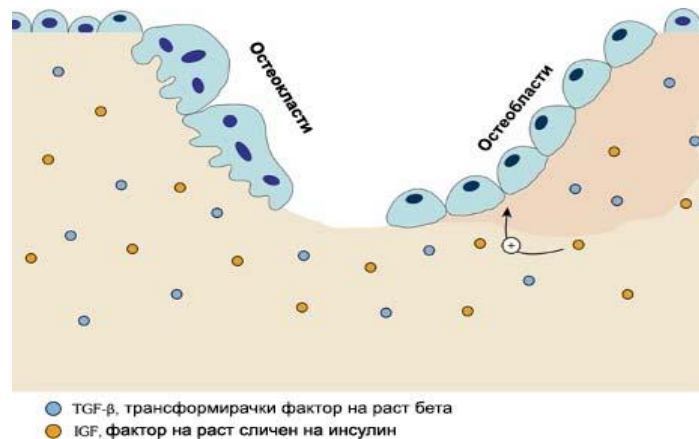
Антиепилептичната терапија може да игра клучна улога во овој механизам на поврзаност и може да допринесе до намалување на коскената минерална густина.

Коските претставуваат динамично ткиво со мултипла улога. Обезбедуваат структурна поддршка за контролата на постурата и движењето, претставува заштита на витални органи (мозок, срце и бели дробови), имаат функција на резервоар складирајќи есенцијални минерали особено калциум, имаат и хематолошка функција содржат коскена срцевина со стем клетки кои продуцираат крвни клетки. (42)

За време на детството и адолесценцијата, коските се обликуваат преку процес наречен моделирање, што овозможува формирање нова коска на едно место и отстранување стара коска од друго место во истата коска. Овој процес овозможува поединечните коските да растат во големина и да се поместуваат во просторот.

Голем дел од клеточната активност во коската се состои од отстранување и замена на истото место, процес наречен ремоделирање. Процесот на ремоделирање се случува низ целиот живот и станува доминантен кога коската ќе достигне својот пик (обично до раните 20-ти години). Ремоделирањето продолжува низ целиот живот така што поголемиот дел од скелетот кај адултите се заменува на секои 10 години. (43)

На слика 1 е илустрирано како коскената маса се одржува преку овој цврсто избалансиран континуиран процес на ремоделирање, познат како коскено обновување(bone turnover)(44)



Слика 1: процес на коскено ремоделирање

Циклусот започнува со активирање на прекурсорните остеокласти за да станат зрели мултинуклеарни остеокласти, одговорни за коскената ресорпција, делувајќи на стара или оштетена коска. Паралелно, остеобластите се активираат за да произведат колагенски и неколагенски протеини (остеоид или коскен матрикс), кои потоа се минерализираат. Еднаш вградени во овој матрикс, остеобластите стануваат остеоцити и се одговорни за размена на хранливи материи, иако тие на крајот изумираат, стимулирајќи ги остеокластите повторно да го започнат циклусот.(42)

Коскено то ремоделирање е од клучно значење за интегритетот на скелетот и за строгата регулација на хомеостазата на калциумот, а тоа е регулирано со стероидни и тироидни хормони, полипептиди и локално циркулирачки цитокини и фактори на раст. Исто така, зависи од достапниот калциум, фосфор и витамин Д. (42)

Со раѓањето на една индивидуа, коската е минимално минерализирана. Со развојот коската прогресивно станува по миелинизирана, додека не се постигне плато/пик во третата декада од животот. Во спротивно здравата популација, во шестата декада од животот ја губи коскената маса како резултат на инволутивна остеопороза. (45)

Секоја нерамнотежа во формацијата и ресорпцијата на коските може да доведе до намалување на коскената густина. Кај децата и младите, кога скелетот сè уште се развива, нерамнотежата на коскената ресорпција и формација има негативен ефект врз коскената акумулација со што коскениот ткиво не го постигнува пикот на коскена маса, додека кај возрасните тоа доведува до губење на коскената маса, а со тоа и појава на губиток на коскената маса и појава на остеопенија/остеопороза. Во случај на педијатриски пациенти, литературата укажува на тоа дека тие се соочуваат со ризик од значително потешки нарушувања на метаболизмот на коските отколку возрасните. Истражувањата покажуваат дека луѓето кои започнале да земаат АЕТ пред адолесценција имале значително пониска коскена маса и поголем ризик од фрактури отколку пациентите кои започнале со терапијата како возрасни. Ова произлегува од фактот дека сите фактори кои го нарушуваат нормалниот процес на формирање на коските во детството, кога нормалниот раст на коските и формирањето на коскениот ткиво е од особена важност, предизвикуваат намалување на масата на коските и поголем ризик од патолошки фрактури во подоцнежните години. (46)

1.3.3 Механизми на дејство на АЕТ врз коскената минерална густина.

Зголемениот ризик од фрактури кај пациенти со епилепсија е очигледен и заедничкиот именител е употребата на АЕТ. Ова тврдење е поткрепено во согласност со литературата. Во нашата земја со популационо базирана студија се докажа дека политерапија со АЕТ(два или повеќе од два лекови) значително ја зголемуваат веројатноста за фрактури. (47) Многу различни патофизиолошки механизми се истражувани за да се објасни поврзаноста помеѓу лекувањето со АЕТ, намалувањето на BMD и зголемениот ризик од фрактури. Патофизиолошките механизми вклучуваат вообичаени несакани ефекти од АЕТ, како што се конфузија, вртоглавица и нестабилност што сè ја зголемува веројатноста за паѓање и последично за фрактури. (48)

Точниот механизам за тоа како АЕТ предизвикува намалена коскена густина не е точно познат. Постојат различни и многубројни патофизиолошки механизми и потребни се понатамошни истражувања за оние кои не се добро проучени. Ќе ги

претставиме најчесто користените антиепилептични лекови, нивниот антиконвулзивен механизам на дејство, главниот ефект врз ензимскиот систем на цито-хром P450, вклучувајќи кои специфични изоензими се засегнати и преку кои патофизиолошки механизми може да предизвикаат губење на коскена маса кај луѓе. Споменавме за карабамазепинот дека главниот механизам на дејство е преку блокирање на волтажно зависни натриумови канали, главниот ефект врз ензимскиот систем на цито-хром P450 вклучува специфични CYP P450 изоензими. Преку изоензимите CYP1A2, CYP2C9, CYP3A4 се зголемува хидроксилација на витамин Д, се зголемуваат маркерите за обрт на коскена маса, може да предизвика и индуцирана остеопороза од хипонатриемија која директно ги афектира остеобласти и остеокласти. Окскарбазепин со сличен механизам на дејство, вклучувајќи изоензим CYP3A4 преку истите патофизиолошки механизми како карбамазепинот делува врз коскената маса. Како што веќе напоменавме топираматот ја појачува активноста на GABA. Тој е дозно-зависен индуктор и преку изоензимот CYP3A4 предизвикува остеопороза индуцирана од хипонатриемија и ја зголемува хидроксилација на витамин Д. Како што веќе споменавме, валпроатот има плеотропно дејство, вклучувајќи потенцирање на GABA, преку ензимска инхибиција на изоензимот CYP2C9 и CYP3A4 директно ги афектира остеобластите и остеокластите. Меѓутоа, неколку студии покажале дека валпроатот индуцира изоензим CYP24A, со тоа ја зголемува хидроксилација на витамин Д. (49-51).

За ламотригинот и леветриацетамот се уште нема точно опишани механизми.

Во систематичен преглед сумирани се резултатите од ефектите на различни АЕТ на метаболизмот на коските на животински модели. Резултатите од студиите биле контрадикторни кога станувало збор за ист антиепилептик. Ова можеби е резултат на варијации помеѓу студиите: употребата на различни подвидови на животни, разлики во дозите на АЕТ, обликот на администрација и времетраењето на третманот. Понатаму, различни резултати се претставени и со различни патофизиолошки механизми на ЕИАЕТ и НЕИАЕТ, вклучувајќи многу различни времески периоди на механизмите на дејство (некои ефекти може да се појават брзо, додека други може да се појават подоцна). Можеби директните ефекти врз клетките на коската се видливи

побрзо отколку секундарните ефекти врз коската кои се гледаат преку влијанието на метаболизмот на витамин Д и калциум. (52)

Како што веќе беше напоменато ензимските индуктори индуцираат различни изoenзими на системот на ензими цитохром P450 во црниот дроб и предизвикуваат зголемена хидроксилација на витамин D, што доведува до намалени нивоа на витамин Д и развој на хипокалциемија и последователно физиолошка состојба слична на секундарниот хиперпаратироидизам и зголемена загуба на коскена маса порано именувана како „антиконвулзивна остеомалација“. (53–57)

Сепак, не сите клинички студии ја наоѓаат класичната биохемиска каскада за секундарен хиперпаратироидизам во однос на третманот со ензим-индуцирачки антиепилептични лекови (EIAEDs), иако се забележани намалени нивоа на коскена минерална густина (BMD) и намалени нивоа на Витамин Д. (58)

Индукцијата на системот на цитохром P450 и последичната „антиконвулзивна остеомалација“ не можат да го објаснат целосно процесот на губење на коскената маса што се забележува кај пациентите со епилепсија. АЕТ може да влијае на метаболизмот на коските преку други механизми. (59-60)

Дополнително проспективна студија покажала дека интеракцијата помеѓу антиепилептичните лекови (АЕТ) и витамин D е сложена. Во студијата, пациентите со епилепсија примале различни дози на витамин D за да се корегираат ниските нивоа на 25-ОН-витамин D. Дозите потребни за постигнување на нормални серумски нивоа се движеле од 400 до 4000 IU/ден, но нормални нивоа се одржале само кај еден од 11 пациенти. (61) Ова сугерира на динамична интеракција на антиепилептичните лекови со метаболизмот на витамин D која сè уште не е објаснета.

Мерењето на биохемиските маркери на коскен метаболизам (за косена ресорпција и коскена формација) не се покажало како сигнификатно значајно. Осум студии го истражувале ефектот на различни АЕТ врз биохемиските маркери на коскен метаболизам, само три од осум студии покажуваат значајни промени во серумските маркери на коскен метаболизам. (52) Дополнително и во неодамнешно публикуван систематичен преглед нотирано дека серумските маркери на коскен метаболизам не колерираат со BMD (62)

Дополнително во литературата се опишани и ендокринолошки ефекти поврзани со АЕТ, вклучувајќи зголемен метаболизам на половите хормони како естрадиол и тестостерон, што доведува до намалени нивоа на биоактивни хормони. (63,64) Овие хормони се важни за здравјето на коските, па нивниот пад може да резултира со зголемена загуба на коскена маса. Дополнително опишано дека АЕТ влијаат можат да влијаат на нивото на тироидни хормони, витамин К, лептин, хомоцистеин и insulin-growth factor 1 иако за некои од нив сеуште се дебатира, сепак можат да имаат ефект врз метаболизмот на коските. (63-68)

Хипонатриемија индуцирана од карбамазепин и оксикабазепине е опишана во литературата. До сега, постои само една студија на пресек што ја поврзува хипонатриемијата кај пациентите со епилепсија со зголемениот ризик од остеопороза. Механизмот преку кои АЕТ предизвикуваат хипонатриемија се смета дека е сличен на синдромот на несоодветно лачење на анти-диуретичен хормон (SIADH), што резултира со хронична хипонатриемија. Ова сугерира дека ефектите од остеопорозата предизвикана од хипонатриемија се присутни и кај пациентите со епилепсија (69)

1.3.4 Поврзаноста на намалување на BMD со типот на АЕТ

Дали ензимски индуктори на CYP-450 (EIAEDs), се поштетни во однос на намалување на BMD од не ензимски индуктори (NEIAED)?

Иако порано се сметало дека ензимските индуктори се по штетни од не ензимските индуктори, постојат доста клинички студии а и систематски прегледи со кои е докажано дека и не ензимските индуктори како што е влапроатот влијае врз намалување врз коскената маса.

Систематскиот преглед и мета анализа за ефектот на CBZ врз коскено здравје, објавен од Xinyue Zhang et al.2020 (70) покажа дека третманот со CBZ има негативен ефект на коскено здравје кај пациентите со епилепсија, па долготрајниот третман со CBZ не се препорачува кај пациенти со болести на коски или остеопороза.

Од Rui Zhong et al.2019 (71)објавен е систематски преглед и мета анализа за ефектот на VPA врз коскено здравје. Истата покажа дека третманот со VPA е значително поврзан со губиток на BMD кај пациенти со епилепсија.

Во голема мета анализа нотирано дека Топирамат е со зголемен ризик од фрактури од 39% , а Фенобарбитон до 78% што индиректно укажува дека и двата лекови влијаат врз намалена косекна маса(72)

Според систематскиот преглед на Daniel W.Griep et al 2021 (62) кој директно се занимавал да открие која група АЕТ е поштетна за коскеното здравје, нотирано е дека постојат малку убедливи докази дека EIAEDs како класа, се поштетни за коскената маса од NEIAED. CBZ има најмалку поволни резултати за BMD, а LTG највеќе поволни резултати.

Во последниве 5 години според литературата издадени се неколку студии кои го проценувале ефектот на АЕТ врз коскената маса.

Во студијата од Guo Y et al (73) не е нотирано значително намалување на коскена густина со монотерапија кај три видови не ензимски инхибитори во период од 2 години кај ново дијагностицирани пациенти со епилепсија, но нотирано е дека валпроат може да доведе до променет метаболизам на коските проценето преку хемиски индикатори на коскен метаболизам што може да предизвика потенцијално нарушување на коскеното здравје, додека ламотригин и леветирацетам не се покажале како штетни за коските. Baddoo, D. R (74) ја нотираше политерапија со АЕТ како ризик фактор за остеопороза, како и топирамат во високи дози како ензимски индуктор.

N.A. Sivakova (75) докажала негативен ефект на АЕТ од различни генерации врз метаболизмот на коските преку СТ денситометрија.

Novitskaya Y докажал дека ценобамат кој во однос на метаболизмот на хепаталните ензими има двојно дејство со индуциски и инхибиторни влијае врз намалена коскена густина. (76,77)

Во 2024 објавена е мета анализа и систематски преглед од Jiang X et al, (78) во која е нотирано е дека употребата на LEV може значително да го намали серумскиот калциум кај пациентите со епилепсија. Промените во BMD не биле значајни.

Голема кохортна студија објавена во 2023 опфаќа период од 1998 до 2019 година, со период на следење од 5 (1,7-11,1) години откриено е дека времето до појава на остеопороза било 41% побрзо по дијагностицирана епилепсија, независно од употребата на ASM. Понатаму, времето до појава на остеопороза било 23% побрзо

при изложеност на не-ензим-индуцирачки ASM и 9% побрзо при изложеност на ензим-индуцирачки ASM. (79) Со ова повторно се ре-актуелизира оската мозок-коска.(80) Концептот на „оската мозок-коска “добил на значење во 1900-те години. Опсежни истражувања проучувале поврзаноста помеѓу епилепсијата и ендокриното функционирање, особено во контекст на промените во оската хипоталамус-хипофиза-надбубрег.

1.3.5 Дефиниција и застапеност за остеопороза/остеопенија

Остеопорозата е најчеста болест на коските и се карактеризира со намалување на коскениот ткиво, структура и јачина на коските, што може да доведе до зголемен ризик од фрактури (81)

Остеопенијата го зголемува ризикот од развој на остеопороза (43)

Златен стандард за дијагноза на остеопороза и остеопенија е DEXA скен, кој претставува двоенергетска рендгенска апсорпциометрија и неинвазивно ја мери минералната коскена густина (BMD) за проценка на коскената маса. (82)

Резултатите се изразени како Т-скор, кој ја одразува разликата во бројот на стандардни отстапувања (SD) помеѓу вредноста на BMD на пациентот и средната вредност пресметана на здрава контролна популација со максимален пик на BMD.

Светската здравствена организација (СЗО) клинички ја дефинира остеопенијата како t скор ≤ -1 и остеопорозата како t скор $\leq -2,5$. (83)

Остеопорозата е значајна здравствена загриженост ширум светот, со различни стапки на преваленца во различни земји. Сеопфатна мета-анализа покажа дека глобалната преваленца на остеопороза широко варира, под влијание на фактори како што се возраст, пол и географска положба. (84)

Според дефиницијата за остеопороза од СЗО, болеста зафаќа околу 6,3% од мажите над 50 години и 21,2% од жените на иста возраст на глобално ниво.(85)

Во Европа, во 2019 година (Европска Унија плус Швајцарија и Велика Британија), се проценува дека 32 милиони лица на возраст од 50 и повеќе години имаат остеопороза, што е еквивалентно на 5,6% од вкупната европска популација на возраст над 50

години, односно приближно 25,5 милиони жени (22,1% од жените на возраст над 50 години) и 6,5 милиони мажи (6,6% од мажите на возраст над 50 години). (86)

Како растечки јавно-здравствен проблем, остеопорозата исто така влијае на независноста, квалитетот на животот и го зголемува ризикот од морталитет (87)

Дефинирана е како, системска болест која се карактеризира со ниска коскена маса и микроархитектонска детериорација на коскениот ткиво, со последователно зголемување на кршливоста на коските и подложност на фрактури (88)

Кога овие промени се јавуваат поради основна болест или медикаменти, тоа се нарекува секундарна остеопороза; лековите против напади (АСМ) се добро позната причина за секундарна остеопороза (89)

Инциденцата и на епилепсијата и остеопорозата се зголемуваат по 50-та и 60-та година, со што лицата на оваа возраст се под зголемен ризик за двете состојби. (90,91)

Според досегашните објавени студии на пациенти со епилепсија постои значителна варијабилност во пријавената преваленца на остеопороза и остеопенија кај пациенти со епилепсија. (табела 1).

Бројни студии покажале дека хронична употреба на АЕТ е ризик фактор за развој на намалена коскена густина (вклучувајќи остеопороза и остеопенија) која варира од 10 до 80% кај пациентите кои земаат АЕТ. (74-75,92-99)

Додека само остеопорозата погодува помеѓу 10 и 31,8% од пациентите со епилепсија, а кај постменопаузални жени и до 62%. Варијабилноста меѓу испитуваните популации на пациенти има придонес за варијабилност во забележаната застапеност на остеопенија и остеопороза. Според неодамнешен систематичен преглед губењето на коскениот ткиво поврзано со АСМ влијае на пациентите без оглед на возраста или полот. А политерапијата и времетраењето се едни од главните ризик фактори (62)

Автор и година	Вкупна застапеност на остеопенија и остеопороза	остеопенија	остеопороза	средна возраст или опсег	Средно времетраење на експозиција на АЕТ
Andress et al 2002 ⁹²	\	47%	не се регистра	45г (25-54) мажи	18(10) год
Pack et al., 2003 ⁹³	<50 г Фемур 50,5% 'Рбет 46,3% >50 г Фемур 73,5% 'Рбет 49,0%	<50 Фемур 40,2% 'Рбет 32,6% >50 г Фемур 50,9% 'Рбет 35,3%	<50 г Фемур 10,3% Рбет 13,7% >50г Фемур 22,6% 'Рбет 13,7%	46.6(+11,9)	25 г
Lado et al., 2008 ⁹⁴	55%	39%	16%	43,5(+ -12,5)	25 г
Lyngstad-Brechan MA et al., 2008 ⁹⁵	\	не е испитувано	62%	62,5 (55 -80 г) жени	/
Triantafyllou et al., 2010 ⁹⁶	\	24%	не се регистра	32,3±8,2 (20–54)	10,6±7,4 г(2– 25) моно АЕТ
Beerhorst K et al., 2012 ⁹⁷	\	не е испитувана	21%	58,2 г. (20,5– 89,9).	53.7г +- 14.2
Beerhorst K et al et al., 2013 ⁹⁸	80%	48,2%	31,8%	47,0 (16,8)	41,3г(9-81)
Baddoo, D. R et al., 2021 ⁷⁴		не е испитувана	11%	48 г. (17– 91)	19,5г
P.M. Dussault et al., 2021 ⁹⁹	72%	43%	29%	63г мажи	32.82+/- 16.03
Natalia A. Sivakova et al., 2024 ⁷⁵	47%	32%	15%	21 - 60 г	10(4–17) г

Табела 1. Преваленца на остеопороза и остеопенија

1.3.6 Заеднички коморбидитети на епилепсија и коскено то здравје и ризик од фрактури

Депресијата е чест коморбидитет на епилепсија. Вкупната преваленца на депресија кај лицата со епилепсија изнесува 32% (100)

Клиничките податоци наведуваат штетна синергија помеѓу овие две групи на лекови (антидепресиви од групата на SSRI и АЕТ) во однос на здравјето на коските.

Мета-анализата од 2012 година (12 студии) покажала дека selective serotonin reuptake inhibitors значително го зголемуваат ризикот од фрактури (101)

Поновите резултати покажуваат дека самата депресија може да има негативен ефект на метаболизмот на коските, а користењето на SSRI дополнително ја забрзува загубата на коскена маса. Така, болеста како и третманот што се користи за депресија изгледа влијаат на коските преку различни механизми (102,103)

Овој процес е опишан преку Fluoxetine (Флуоксетин), еден од антидепресивите од групата на SSRI, има периферни антиресорптивни својства и влијае на ремоделирањето на коските преку два механизми. Едниот од нив е периферно, „директно нарушувајќи ја диференцијацијата и функцијата на остеокластите овој механизам е независен од повторното преземање на серотонин. Но е зависен од внатрешното ниво на Ca^{2+} и транскрипцискиот фактор Nfatc1“.

Другиот механизам се базира на ослободувањето на серотонин во мозокот, што предизивкува зголемување на симпатичната активност. Ова зголемување на симпатичката активност ја зголемува ресорпцијата на коската (процес на разградување на коските) доволно за да го спречи локалниот ефект кој го намалува разградувањето на коските. На крај ова доведува до нето ефект на нарушено формација и ресорпција. (104)

Во 2021 година, рамдомизирани контролирана студија, популационо базирана на кохортата во Кореа, ја потврди употребата на SSRI поврзана со зголемен ризик од губење на коскената маса и кај мажите и кај жените. (105)

Епилепсијата е поприсутна кај лицата со (ID) во споредба со општата популација 25% од луѓето со епилепсија имаат ID. (106,107)

Епилепсијата е поврзана со остеопороза и фрактури на коските, последователно лицата со ID се изложени на зголемен ризик од остеопенија и остеопороза и недостаток на витамин D3. Оваа поврзаност беше нотирана и во студијата на Winterhalder 2022 (108)

Епилепсијата со доцен почеток е претежно поврзана со мозочен удар, и се зголемува ризикот за фрактури кај овие пациенти. Губењето на коскената маса по мозочен удар го зголемува ризикот од фрактури, главно во колкот, што доведува до дополнителна инвалидност кај лицата со мозочен удар. (109)

Ниската минерална густина на коските (BMD) е вообичаено здравствен проблем кај церебралната парализа и кај адултни и кај деца (CP) (110,111). Во студијата објавена 2021 година Won JH е нотирано дека и возрасните со CP имале помал BMD од општата популација мечувана со пол и возраст. (112)

1.3.7 Начинот на живот и коскено здравје кај пациенти со епилепсија

Ризик-факторите за остеопороза се мултифакториелни. Вклучуваат возраст, пол, недоволна физичка активност, неадекватна исхрана, пушење, косумација на алкохол, како и одредени лекови и болести. Модифицирачки ризик фактори се оние кои можат да се третираат или изменат со соодветна интервенција. Во контекст на остеопорозата модифицирачки ризик фактори се: внес на алкохол, исхраната, пушењето и индекс на телесна маса (body mass index). Додека возраста, полот, етничка припадност се ризик фактори кои не можат да се модифицираат. Луѓето со епилепсија имаат зголемени ризици врз здравјето на коските поради начинот на живот како што се пушењето, конзумирањето алкохол и недостаток на физичка активност(113)

Добро познатите ризик фактори поврзани со лошо коскено здравје (на пр. пушење, коморбидни болести, несоодветна физичка активност) се почести кај PWE над 50 години, отколку кај оние без епилепсија (114)

Не само што епилепсијата влијае на општото здравје на пациентите, туку и самостојно претставува бариера за превенција и дијагноза на остеопороза. Физичките бариери, како што се нападите или други придружни невролошки нарушувања кои често се поврзуваат со епилепсијата, како што се церебрална парализа или спастичност, може

да го спречат или комплицираат извршувањето на двојна енергетска апсорпциона рентгенска (DXA) анализа, исто така и когнитивните бариери, како што се менталната ретардација или когнитивниот дефект, можат да бидат пречка. (115)

Покрај физичките и когнитивните бариери, информираноста на пациентот е од големо значење кога станува збор за подобрување на свесноста за здравјето на коските. Истражувањата покажале бенефиции на земањето на калциум и редовното вежбање (116,117)

Една анкета открила дека 75% од пациентите чувствуваат дека не добиле доволно информации за негативните ефекти од употребата на АЕТ ниту биле информирани за фактот дека АЕТ можат да предизвикаат остеопороза. Сепак, од оние што биле информирани, информациите дошле од нивниот специјалист по епилепсија, што ја нагласува важноста на улогата на лекарот во адекватното информирање на пациентите. (117,118) За жал, рутинска евалуација на BMD кај пациенти лекувани со АЕТ се извршува само кај 28% од невролозите. (119)

Потребно да се подигне свеста за здравјето на коските кај пациентите со епилепсија, здравствените професионалци треба да бидат свесни за негативните ефекти на АЕТ, како и да ги информираат пациентите за ризиците и можностите за превенција на губитокот на коскена маса.

1.3.8 Алатки за проценка на ризикот од фрактури

Универзитетот во Шефилд ја креираше, а СЗО ја одобри FRAX -Fracture risk assessment tool- алатка за проценка на ризик од фрактура, која претставува алгоритам за проценка на 10-годишниот ризик за настанување на фрактура на колк како и мајорни збирни остеопоротични фрактури. FRAX може да се користи кај пациенти > 40 години.

FRAX вклучува клинички фактори на ризик, како што се претходна фрактура, консумирање алкохол, тековно пушење, кортикостероиди, и BMD на вратот на бедрената коска. (120)

Сепак, ниту употребата на АЕТ ниту епилепсијата не се меѓу многуте фактори на ризик наведени во FRAX, додека и двата се препознаени како секундарни ризици во

алатката Q-Fracture (алатки за проценка на ризикот од фрактури кај пациенти над 30 години), но е строго применлива само за популациите во Велика Британија(121) Во студијата публикувана во 2020 год од Miller AS et al.(122), е нотирано дека FRAX го потценил ризикот од фрактури кај популација на пациенти со епилепсија. Во 2021 од Nordqvist et al (123) е публикувана шведска студија која развива индекс за проценка на ризик за ниско енергетски фрактури кај пациенти со препишана АЕТ со истражување на 5 претходно споменати ризик фактори: возраст, пол, тип на АЕТ, дијагноза на епилепсија, коскена минерална густина. Оваа студија е ретроспективна популационо базирана, податоците кои се користени се од електронскиот здравствен регистер во регионот Калмар-Шведска. Ова е првата мултифакторна алатка за проценка на ризик од ниско енергетски фрактури кај пациенти со препишана АЕТ и може да послужи како изводливо водич во клиничката пракса кај шведската популација.

1.3.9 Досегашни препораки за следење на коскено то здравје кај пациенти со епилепсија, експонирани на хронична АЕТ

Иако литературата за поврзаноста помеѓу епилепсијата, АЕТ и коскено то здравје е достапна повеќе од пет децении (124), справување со коскено то здравје останува нејасно.

Помалку од една третина од невролозите се свесни за поврзаност меѓу епилепсија, АЕТ и коскено то здравје и рутински ги оценувале пациентите за болести на коските и минералниот метаболизам (119)

Губитокот на коскена маса поврзан со употребата на АЕТ обично започнува ненаметливо и без симптоми, што значи дека долго време не се препознава и често пациентот не се лекува (125)

Во моментов, не постојат меѓународно прифатени упатства за следење на здравјето на коските кај лица со епилепсија.

Постојат многу малку упатства за проблемот со нарушеното здравје кај пациенти со епилепсија. Едно од нив е клиничкото упатство „Епилепсии: дијагноза и менаџмент“ од Националниот институт за здравје и грижа (NICE) (Обединето Кралство). Во ова

упатство се препорачуваат биохемиски анализи за нивоата на витамин Д, како и други тестови на метаболизмот на коските (на пр., серумски калциум и алкална фосфатаза) на секои 2-5 години за возрасни кои земаат лекови кои предизвикуваат ензимска индукција (126)

Данското невролошко друштво неодамна објави национално упатство за лекување на „Епилепсија и здравје на коските“ (127) Ова упатство било потврдено и со пресечната студија во Данска (74)

Во врска со суплеметација со Витамин Д низ периодот има различни препораки. Обединетото Кралство издаде упатства во 2009 година, препорачувајќи дека суплементацијата со витамин Д треба да се разгледа кај пациенти со висок ризик кои земаат долготрајно ензимски-индуктори АЕТ или валпроат (128)

За оние со нивоа на Витамин Д во опсег 30–50 nmol/L, стандардниот додаток (една или две таблети од 400 IU/ден со калциум) често е доволен, додека за оние под 30 nmol/L понекогаш е потребно да се применуваат дози од 4000 IU/ден најмалку неколку месеци пред да се префрлат на стандардниот додаток (129)

Во систематски преглед од 2018 год. Нотирано е дека суплеметација со витамин Д се чини дека има позитивен ефект врз маркерите на коскено обновување, особено алкалната фосфатаза (6 од 8 студии покажаа дека намалувањето на алкалната фосфатаза е значајно), кај возрасни пациенти со епилепсија.

Што се однесува на влијанието на суплементација со Витамин Д₃ врз мирнерализација врз коските е нејасно поради различната методологија на 6 анализирани студии. Со препорака за долгогодишни испитувања кои ќе користат повисоки дози (>1800 IU) и ќе се врши мерење на минерална густина на коските (130) Иако упатствата сугерираат да се размисли за профилакса со витамин Д за сите пациенти со епилепсија на редовна АЕТ. Според студија на Jo Sourbon et al. (2024) (131) нема доволно докази за континуирана суплеметација како профилакса на витамин Д кај сите адулти со епилепсија. Ова не важи за детската популација. Како групи со висок ризик за адултни пациенти ги издвојува: употреба на АЕТ ензимски индуктори (EIASM) и валпроична киселина, интелектуална или физичка попреченост, институционализирани пациенти, пубертет, епилепсија со ран почеток и развојни

эпилептични енцефалопатии, жени во постменопауза и употреба на повеќе ASM/истовремени лекови.

Севкупно, редовното мерење на витамин Д кај лица со епилепсија е рентабилна и практична метода за следење на дефицитот на витамин Д, додека кај пациенти со висок ризик се препорачува комбинација на мерење на витамин Д и коскена денситометрија.

2.0 Мотив:

Мотив за изработка на студијата е дека до сега не се пресметани инциденца и преваленца на епилепсија во РСМ. Популационо базирана студија за ризик фактори кај епилепсија во РСМ не е направена.

Промената на целокупното здравје на населението и модификација на ризик факторите во текот на годините, може да влијаат и врз причините(етиологијата) на епилепсија.

Младата адултна возраст е време на значајни предизвици, а епилепсијата може да предизвика големо оптоварување на едукацијата, кариерата, економската безбедност, бракот и породувањето. Затоа, проценката на ризик факторите поврзани со новопојавена епилепсија во оваа возрасна група е важна за потенцијална примарна превенција на епилепсија во иднина.

Во РСМ нема податоци за застапеност на остеопороза кај лица со епилепсија, и дополнителни ризик фактори кај оваа група пациенти. Навремено препознавање и идентификација на дополнителните ризик фактори кај оваа група пациенти, и навремен третман би придонеле во превенција од коскени фрактури.

Во нашата земја не постојат стандардни специфични упатства за пациентите за епилепсија кои земаат АЕТ. Постои упатство за медицинско згрижување при дијагноза на остеопороза и фармакотерапија во РСМ.

Според препораките во нашата земја DXA скап треба стандардно да им се нуди на оние пациенти кај кои :постои анамнеза за ниско-енергетска фрактура (добиеана со пад од исто ниво или надолу од мала висина);пациентот е жена со возраст над 65 години, и која има ризик фактори; пациентот има други заболувања и фактори кои доведуваат до зголемен ризик за остеопороза(нотирано дополнително за карбамазепин и фенитоин) (132)

Потребно е да се обноват овие препораки за лица со епилепсија кои земаат АЕТ, и да детерминираат групи на пациенти со висок ризик за развој на остеопенија/остеопороза а со тоа и зголемен ризик од фрактури.

3.0 Цели

-Да се одреди вкупната преваленца и пет годишна инциденца на епилепсија во Р. Северна Македонија инциденца и преваленца на епилепсија во период од 2014 - 2019 година, според возраст и пол.

-Да се одреди инциденцата на различни ризик фактори поврзани со новодијагностицирана епилепсија кај возрасни групи од 20-49 години и над 50 години во Северна Македонија помеѓу 2015 - 2019 година.

-Да се одреди преваленцата на остеопороза кај пациенти со епилепсија во Северна Македонија помеѓу 2014 и 2019 година, и да се одредат останати коморбидитети и ризик фактори за епилепсија и остеопороза

- Да се процени застапеноста на остеопенија/остеопороза кај пациентите со епилепсија преку DXA скен

- Да се одредат серумските концентрации на витамин Д и калциум кај пациенти со епилепсија на хронична АЕТ.

-Изработка на препораки за проценка на ризикот од фрактури кај пацинети со епилепсија кои земаат АЕТ.

3.1 Работни хипотези:

Хипотеза 1: Долготрајна експозиција на АЕТ е ризик фактор за развој на остеопенија/остеопороза кај пациенти со епилепсија, и зголемен ризик од фрактури.

Хипотеза 2: Политерапија со АЕТ е ризик фактор за развој на остеопенија/остеопороза кај пациенти со епилепсија, и зголемен ризик од фрактури.

Хипотеза 3: Дополнителен ризик фактор кој го зголемува ризикот од фрактури кај пациенти со епилепсија е земањето на антидепресиви (SSRIs) преку појава на остеопенија и остеопороза

Хипотеза 4: Женскиот пол претставува ризик фактор кој го зголемува ризикот од остеопенија и остеопороза а со тоа и ризикот од фрактури

4.0 Материјали и методи

4.1 Дизајн на студијата: Студијата се состои од два дела:

1.ретроспективна со аналитички проспективен пристап

2.студија на пресек

4.1.1 Ретроспективен дел со проспективна анализа на податоците

4.1.1.1 Извор на податоци

Податоците се добиени од единствена Национална платформа за здравствена заштита (NHP)-Мој термин, формирана во 2013 година од Македонското Министерство за здравство.

Р.С. Македонија е земја со високо среден приход (133), чијшто здравствен систем најмногу се потпира на јавните здравствени установи финансирани од Националниот фонд за здравствено осигурување (NHIF). Повеќето граѓани се осигурени од NHIF (~95%), со што имаат пристап до јавниот здравствен сектор.

Платформата е организирана како систем заснован на упатување на три нивоа, при што првото ниво се општи и матични лекари; второ ниво: болници; и трето ниво: Универзитетски клинички центар Скопје (134).

NHP претставува централен електронски систем, во кој сите информации поврзани со здравјето се складираат и се обработуваат on-line (135).

Платформата ги интегрира сите постоечки електронски информациски системи кои се користат во јавните и приватните здравствени организации кои имаат договор со NHIF (т.е. автономните системи ги чуваат податоците локално, но дел од тие податоци се запишуваат во централната база на податоци).

На овој начин, единствената Електронска здравствена евиденција (EHR) на секој пациент обезбедува интеграција на сите медицински податоци собрани во здравствените установи и административните податоци во NHIF. Специфично, EHR се состои од шест групи клучни компоненти: административни компоненти (лични,

демографски, информации за вработување и осигурување на пациентите обезбедени од базата на податоци на NHIF); лабораториски наоди; радиолошки иследувања; фармацевтски податоци (генерирање, пренос и пополнување на медицински рецепти); лекарски извештај (од сите три нивоа) и документација за хоспитализација.

До EHR може да се пристапи преку веб-портал или веб-услуги и е достапен за сите здравствени работници и институции според нивните привилегии за пристап (136) Покрај неговата непосредна клиничка употреба, EHR обезбедува богати податоци што може да се анализираат и да се обработат за клиничко истражување (136)

Од гледна точка на собирање податоци, системот континуирано создава нови и ги ажурира постоечките записи. На пример, создава евиденција за над 70.000 рецепти и 30.000 упатувања, секој работен ден (137)

Беа спроведени епидемиолошки студии со користење на податоци од NHR за да се оцени националната преваленца на различни болести, на пр. дијабетес, срцева слабост кај пациенти со дијабетес итн. (138-140)

Во нашата студија вклучивме податоци од 2014 (податоците се кумулирани и од предходните години) до 2019 година кои ќе послужат како епидемиолошки индикатори за пресметување на инциденца и преваленца во испитуваниот период.

За 2020 и 2021 со пилот студија беше пресметана и добиените податоци не ја отсликуваат реалната слика во споредба со претходните години, ова се должи на тоа што поголем дел од невролошките оддели низ градовите во РСМ дури и УК по Неврологија-Скопје беа трансформирани во КОВИД центри за време на КОВИД-19 пандемијата.

Населението и демографските податоци за секоја година се добиени од Државниот завод за статистика (ДЗС) (141)

Учесниците во студијата беа идентификувани од националната здравствена (база на податоци) платформа. Имавме пристап до дијагностички шифри на пациенти, демографија, број и време на посети, хоспитализации, дијагностички процедури (на пример, ЕЕГ, КТМ скенирање, МРИ, итн.), и листата на лекови.

4.1.1.2 Студиска група

-Со систематично пребарување на NHP беа идентификувани сите субјекти со дијагностичка шифра за епилепсија (ICD-10 шифри G40.0-9), во периодот од 1 јануари 2014 година до 31 декември 2019 година. Изработени се епидемиолошки показатели од морбидитетната статистика т.е. инциденца и преваленца.

Констатиран е случај на епилепсија ако има и дополнителни податоци за препишана антиепилептична терапија, што ја зајакнува дијагностичката точност (АЕТ). АЕТ не може да биде препишана во нашата земја од страна на општ лекар, туку само од специјалисти: невролози, педијатри и неврохирурзи.

Застапени случаи на епилепсија во рамките на популацијата беа оние кои ја исполнија дефиницијата на Епилепсија во годините на интерес (2014–2019). Периодот од шест години се чини доволен за да се утврдат скоро сите постоечки случаи (периодна преваленца) следејќи ги стандардите за епидемиолошки студии и надзор на епилепсија (142)

Првото појавување со шифра за епилепсија кај поединец се сметаше за инцидентален случај. Со оглед на тоа што NHP е основана во 2013 година, анализите за инцидента ги ограничуваме од 2015 до 2019 година. Затоа што во 2014 се регистрираат кумулативни случаи. За популацијата помала од две години, сите лица кои ги задоволуваат критериумите за случај на епилепсија се сметаат за инцидентни случаи во текот на првата или втората година од животот во регистрираната година. За епидемиолошките показатели инциденца и преваленца се земаат сите случаи регистрирани со епилепсија и АЕТ според NHP независно од возраста.

Во текот на истражувањето е извршена поделба според пол и возрасни групи.

-За пресметување на ризик факторите за епилепсија пациентите се поделени во две возрасни групи:

1. пациенти на возраст од 50 години
2. од 20 до 49 години

1. Во возрасната група над 50 години: Ги вклучивме дијагностичките шифри од МКБ-10 за исхемичен мозочен удар (IS), хеморагичен мозочен удар (HS) и последици од цереброваскуларна болест; дегенеративни, воспалителни, инфективни и паразитарни

нарушувања на централниот нервен систем; трауматски повреди на мозокот, примарни тумори на мозокот и метастази, како и метаболни нарушувања (хронична хепатална и бубрежна инсуфициенција и хроничен алкохолизам, злоупотреба/зависност од недозволен супстанции). Исто така, се оценуваат системски васкуларни ризик фактори, за кои постојат неконзистентни докази за нивната поврзаност со епилепсија (хипертензија и дијабетес) (24,32,143-148)

2. Во возрастната група група од 20-49: Шифрата според МКБ 10 -R56 (конвулзии, неодредени; акутни симптоматски напади) нема да биде вклучена во студијата. Во оваа група покрај останатите ризик фактори(наведени во возрастната група над 50 години), е додадена дијагностичката шифра G40.3 со која се констатираат случаи со идиопатска(генетска) генерализирана епилепсија (ИГЕ), последователно, за остатокот од случаи, идентификуваме поврзани состојби кои се сметаат за наводни фактори на ризик за епилепсија како интелектуална попреченост(ID), церебрална парализа (146) Разгледуван е бројот и видот на дијагностички процедури (на пример, лабораториски тестови, ЕЕГ, КТМ скенирање, МРИ, невропсихолошко тестирање, итн.), како и листата на лекови.

Во случаи каде имавме МКБ шифра за претходен мозочен удар и МКБ шифра за секвели од цереброваскуларна болест од неодредена природа, се зајакнува дијагностичката точност со поврзување и евалуација на пропишаната антиагрегациона и антикоагулантна терапија.

Кога пациентите имаат повеќе од една шифра за можен етиолошки фактор, се разгледува следното: кај пациенти со структурна лезија (на пример, мозочен удар) и метаболчки (на пример, бубрежна инсуфициенција), структурната е класифицирана како етиолошки ризик фактор; кај пациенти со претходен мозочен удар и деменција после мозочен удар, мозочниот удар е класифициран како етиолошки ризик фактор за епилепсија, додека деменцијата смета за коегзистирачка (пропратна) состојба; кај пациенти со мозочни неоплазми и истовремена цереброваскуларна болест, неоплазмите се идентификуваат како предизвикувачки ризик фактори за епилепсија.

-Преваленцата на остеопороза кај пациентите со епилепсија е добиена со мечување на пациенти со шифра по МКБ 10 за остеопороза и пациентите со шифра епилепсија според МКБ 10 кои земаат АЕТ. Шифрата според МКБ 10 за дијагноза на остеопороза

се користи (ICD-10 шифра M80.0-9, M81.0-9). Од ново формираната група на пациенти добиена со мечување на остеопороза-епилепсија се бараат дополнителни придружни ризик фактори кои имаат подеднаква значајност за двете заболувања како: цереброваскуларни болести(исхемичен мозочен удар, хеморагичен мозочен удар, последици од цереброваскуларна болест), препишана антидепресивна терапија од групаSSRIs:(citalopram,escitalopram,fluoxetine,paroxetine,sertraline),интелектуална инфериорност, церебрална парализа, метаболни нарушувања (хепатална и бубрежна инсуфициенција), шеќерна болест, болест на тироидна, пар, реуматоиден артритис. Како податок се истражуваат и препишаните лекови за остеопенија/остеопороза-антиресорптивни медикаменти (alendronate sodium, alendronic acid, ibandronic acid) и/или терапија со додатоци на калциум и витамин Д (calciumcarbonate, colecalciferol). Според АЕТ пациентите се поделени во две групи: моно и политерапија, според пол и возраст (возраста е од 0-19 години, 20-49 години и >50 години).

4.1.2 Студија на пресек(cross sectional study)

Податоците за пресечената студија се од амбулантско/болничко иследувани пациенти на Универзитетската Клиника по Неврологија во Скопје, Оддел за Епилепсии со поставена дијагноза на епилепсија кои земаат АЕТ најмалку две години.

Студиска група се состои од пациенти со дијагностицирана епилепсија според критериумите на ILAE клиничка дефиниција на епилепсија: болест со рекурентни напади, дефинирана е од следниве услови:

- 1.Најмалку два или повеќе не провоцирани напади (или рефлексни напади) кои се случуваат со разлика од повеќе од 24 часа одвоено.
- 2.Еден не провоциран или рефлексен напад и висока веројатност за повторување на нападот, слична на општиот рекурентен ризик (најмалку 60%) после два не провоцирани напади во период од следите 10 години или
- 3.доколку постои дијагноза на епилептичен синдром.(1)

Студиската група те. големината на примерокот изнесува 95 пациенти со дијагностицирана епилепсија кои земаат АЕТ подолго од 2 години. Големината на

примерокот одговара на пресметката со употреба на формулата $C=1/\sqrt{N} \times 100$, за CI 95%

За остварување на целите на пресечената студија, на пациентите со епилепсија кои земаат АЕТ подолго од 2 години беше измерена коскената минерална густина (BMD) во лумбалниот 'рбет и вратот на фемур, со помош на двоенергетска рендгенска дензитометрија DXA-scan (dual-energy X-ray absorptiometry) скенер Lunar DEXA (GE Healthcare, Madison, WI). Притоа се користеа резултатите добиени од апаратот MEDIX 90 производство на MEDI LINK, Франција кој се наоѓа на ЈЗУ Универзитетска Клиника за Ревматологија Скопје.

Коскената минерална содржина и површината на скенираната коска (g/cm^2) се користеа за пресметување на BMD. Ги користевме официјалните ставови одобрени од Светската здравствена организација (СЗО).

Резултатите од BMD беа изразени во форма на T-score. T скор е дефиниран како разлика, изразена како број на стандардни отстапувања (SDs), помеѓу вредноста на коскената густина кај пациентот и средната вредност пресметана од просекот на популацијата на млади контроли со постигната максимална густина на коските.

Според СЗО референтни вредности: T score над -1 се смета за нормален, резултатот помеѓу -1 и -2,5 е класифициран како намалена коскена густина или остеопениа, и скор $\leq -2,5$ класифициран како остеопороза. (83)

Меѓутоа, соодветни стандарди за „нормална“ и „абнормална“ BMD кај предменопаузални жени и мажи под 50 години кои примаат антиепилептична терапија не се добро утврдени.

Поради тоа што нашиот главен интерес е идентификацијата на намалена коскена минерална густина доволно рано за да навремена интервенција би можела да спречи прогресија на клинички значајно намален BMD, ги применивме дефинициите на остеопенија и остеопороза на Светската здравствена организација (СЗО)

Дополнително со еден акт во склоп на DXA скен (на истиот апарат) беше направена и дензитометриска проценка на веребрални фрактури-Vertebral Fracture Assessment (VFA).

VFA е метод за снимање на тораколумбарниот 'рбет (T4-L4) на коскениот дензитометар и претставува брза и едноставна процедура поврзана со

добра способност за откривање на вертебрални фрактури. После снимањето следи мануелно или автоматско подесување на VFA сликата, а резултатот се изразува во проценти, односно анализа со семиквантитативна методата по Genant изразена во проценти. Лесен степен се дефинира кога пршленот губи висина од 20 до 25%, среден степен доколку висината е намалена за 25 до 40 % и тежок степен доколку висината е намалена за повеќе од 40%. Секое губење на висина на пршленското тело поголемо од 20% т.е 4 мм од стандардната се смета за вертебрална фрактура (149)

Сите DEXA скенови и денситометриска проценка на вертебрални фрактури беа интерпретирани од реуматолог и ортопед.

Петнаесет милилитри периферна венска крв беа извадени под асептични услови и користени за проценка на серумскиот 25(OH)D₃ и вкупен калциум.

-Нивото на витамин Д беше определено со ензимски поврзан флуоресцентен тест ELFA (enzyme-linked fluorescence assay).

Според ендокринолошката асоциација дефицит на витамин Д е кога серумските нивоа на 25(OH)D <20 ng/ml. И тоа тежок дефицитот на витамин Д е дефиниран со серумски нивоа на 25(OH)D <10 ng/ml, додека умерен дефицит со нивоа на 25 (OH)D помеѓу 10-20 ng/ml. Инсуфициенција е дефинирана 25(OH)D помеѓу 20 и 30 ng/ml. (150)

Нивото на Вкупен Калциум беше определено со фотометриски тест за боја за квантитативно определување на вкупниот калциум во човечкиот серум на AU Beckman Coulter анализаторите. Референти вредности за вкупен калциум кај адулти во опсег 2.2 – 2.6 mmol/L (151).

Податоците за пациентите беа собирани со специјално конструиран прашалник кој содржи демографски податоци-пол, возраст, историја за претходни фрактури, дополнителни коморбидитети и ризик фактори за остеопороза, медицинска историја за останати лекови, BMI, податоците за стилот на живеење (физичка активност) и навики (косумација на алкохол, пушење цигари).

-BMI беше калкулиран во мерна единица (kg/m²) според стандардната формула и класифициран според праговите дефинирани од Светската здравствена организација (СЗО). Нормален опсег од 18,5-24.9. Под долна граница неухранет, над горна граница прекумерна тежина и обезност. (152)

Кратката верзија на Меѓународниот прашалник за физичка активност (IPAQ) беше користена за проценка на тековното ниво на физичка активност преку директно интервју. (153)

Неделната физичка активност беше пресметана со собирање на вредностите на Метаболичкиот еквивалент на активност (MET) добиени при интензивна активност (8MET), умерена активност(4MET), и пешачење(3,3MET) извршени во текот на целата недела. По пресметувањето на вкупните MET-минути за сите активности, резултатите се категоризираат во различни нивоа на активност: ниско ниво на активност: ако вкупните MET минути се помали од 600, умерено ниво на активност: ако вкупните MET-минути се помеѓу 600 и 3000, високо ниво на активност: ако вкупните MET-минути се поголеми од 3000. Спроведено и во студијата на Natalia A(75)

Внесот на алкохол беше проценет со помош на Questionnaire FRAX- University of Sheffield пациентите беа поделени во 3 групи на оние кои не консумираат алкохол, оние кои консумираат не повеќе од 1 стандардна пијачка за жени и 2 стандардни пијачки дневно за мажи и третата група оние кои консумираат 3 или повеќе од 3 стандардни пијачки дневно за мажи и повеќе од 2 или повеќе стандардни пијачки за жени. Една стандардна пијачка е еквивалент на 8-10 гр, или 285 мл пиво, 30 мл ракија, 120 мл чаша вино, 60 мл аперитив). Внес на алкохол три или повеќе од 3 стандардни пијачки претставува ризик фактор вклучен во WHO Fracture Risk Assessment Model(154) Временската експозиција на пушење беше изразена како вкупно „пакување -години,,- pack years (просечен број на цигари дневно X години/20). Pack years- "пакување години" е мерка која се користи за да се опише колку долго и колку интензивно индивидуата пуши. Тоа е конструкција која комбинира количество на пушење (во пакувања) со времето на пушење (во години). На овој начин беше анализирана временската експозиција на пушење во студијата кај пациенти со епилепсија (155) .Специјално конструираниот прашалник содржи и податоци и за епилепсијата. Етиологија на епилепсијата, вклучиелно: структурна етиологија, генетска, метаболна, имуно посредувана, инфективна, непозната етиологија. Тип на напади (фокални со фокален почеток, фокални со премин кон билатерално тонично-клонични и генерализирани напади). Параклинички иследувања (ЕЕГ, НМР на мозок).

ЕЕГ беше разгледувано со уреден наод, со присутвно на фокална епилептиформна активност, со присуство на генерализирана епилептиформна активност и со присуство на спора активност. НМР на мозок поделена во две групи лезионелна и не лезионелна.

Беше разглеудвана и АЕТ дали зема сегашна моно-АЕТ или поли-АЕТ (два или три АЕТ) како и вкупната временска експозиција на АЕТ. Следниве АЕТ беа вклучени во анализата: карбамазепин, ламотригин, леветирацетам, оксокарбазепин, фенобарбитон, топирамат, валпроат.

Жените беа прашани дали се во менопауза или не се, историја на аменореа, хистеректомија и оофоректомија.

4.1.2.1 Инклузиони критериуми:

-Пациенти со епилепсија постари од 20 години

-Да примаат анти епилептична терапија(АЕТ) повеќе од 2 години, без разлика дали е моно или поли ASM (Phb, CBZ, OXC, VPA , TPM, LTG, LEV). Вкупна временска експозиција

4.1.2.2 Ексклузивни критериуми:

- пациенти со епилепсија подмлади од 20 години возраст.
- пациенти кај кои ќе се регистрираат тешки не контролирани хепатални заболувања, бубрежни заболувања, белодробни заболувања, хематолошки заболувања, ревматолошки заболувања, болести на паратиرويدна жлезда, болести на надбубрежната жлезда, дијабетес тип I, сите видови на хормонска замесувачка терапија кај постменопаузални жени, терапија со бисфосфонати, терапија со кортикостероиди, хемотерапевтски агенси, H2 блокатори или инхибитори на протонска пумпа, злоупотреба на супстанции, бремени жени, osteogenesis imperfecta, нелекуван долготраен хипертироидизам, малапсорпција.

Пациентите подлежат на своерачно потпишана информирана согласност, во согласност со Хелсиншката декларација, за доброволно учество во студијата.

4.1.3 Статистички методи:

Статистичката анализа се изработи во статистички програми: STATISTICA 10, IBM SPSS statistics 20.

Атрибутивните статистички серии се анализирани(пол, возраст, BMI, BMD, коморбидитети, ризик фактори, АЕТ-моно или политерапија) со одредување на коефициент на односи и проценти на структура. Разликата те. статистичката значајност меѓу откриените разлики е одредувана со тест на разлики/difference test.

Категориските варијабли(исехмичен мозочен удар, хеморагичен мозочен удар, деменција, мозочни неоплазми, трауматски повреди на мозокот- кои се структурни етиологии на епилепсија, постенцефалитиси, метаболни енцефалопатии, мултиплекс склероза, непозната етиологија) се споредувани со Chi-square, а потоа е применета корекција за мултипна (повеќекратна) анализи по формулата на Bonferroni.

Нумеричката серија(вкупната временска експозиција на АЕТ) се одредува со мерките на централна тенденција и мерките на дисперзија.

Корелативните односи помеѓу BMD, временската експозиција на АЕТ и BMI се реализира со помош на Pearson-овит коефициент на корелација(r).

Зависност помеѓу атрибутивните серии те.податоците за стилот на живеење и навики се анализираа со Pearson Chi-square test.

За квантифицирање на сигнификантни ризик фактори се применува однос на предимство/превага Odds Ratio(OR) .

Со Shapiro Wilk's тест се испитуваше нормалната распределба на варијаблите.

За CI(confidence interval-95%) ќе се дефинира статистичката значајност за ниво на грешка помала од 0,05(p).

Од епидемиолошките показатели се користеше инциденца и преваленца.

Резултатите се прикажаа табеларно и графички.

5.0 Резултати

5.1 Ретроспективен дел

Во период 2014 – 2019 година според електронската евиденција во здравствениот систем регистрирани се вкупно 15119 случаи на епилепсија, од кои 8163 или 54.0% во 2014 година, а 6956 случаи одпаѓаат на периодот 2015-2019г.

Најголем број на новорегистрирани случаи со епилепсија е во 2018 година - 1540(10.2%), потоа следи 2016 година со 1445(9.5%) и 2017 со 1404(9.3). Најмал број на новорегистрирани случаи се регистрира во 2015 со 1273 (8.4%)(табела 1)

Табела 1. Приказ на бројот, инциденција, и период преваленцијата на епилепсија (2014-2019)

Години	N	%	Инциденција/ 100.000 жители	Период преваленција 2014-2019
2014	8163*	54.0	3948.3*	72.96 / 100.000
2015	1273	8.4	61.49	
2016	1445	9.5	69.72	
2017	1404	9.3	67.67	
2018	1540	10.2	74.17	
2019	1294	8.5	62.29	
Вкупно	15119	100.0	67,07	

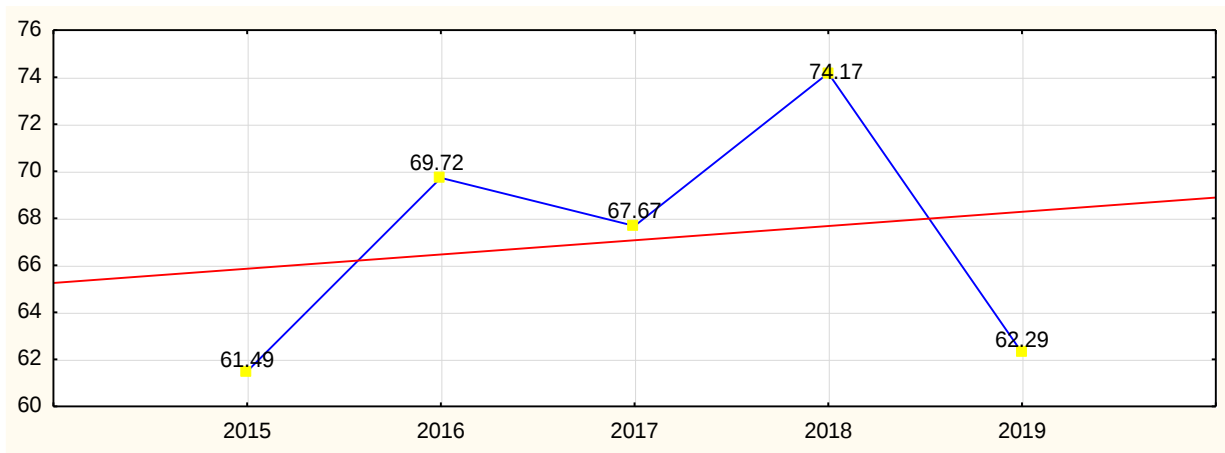
*кумулативна

Инциденцијата на епилепсија на 100.000 жители пресметана е за секоја година во периодот 2014-2019 (табела и график 1) укажа на најниска инциденција во 2015г. и изнесува 61.49 /100.000 жители, која во наредните години расте , да во 2018 година се регистрира највисока инциденца од 74.17 /100.000 жители,за да се регистрира пад во 2019г. на 62.29/100.000.

Направена е анализа на развојната тенденција на случаите со епилепсија во нашата земја, иако податоци се регистрираат за 5 години (2015-2019 година) (2014 година е

исклучена од анализа пораси кумулативната бројка), анализата има единствено за цел укажување на тенденција на пораст на овој проблем со рефлексија за зголемување и во наредните години.

График 1 Инциденција/100.000 и тренд на епилепсија во РСМ (2014-2019)



Период преваленцијата, односно стапката на застапеност на лица во нашата земја кај кои е дијагностициран епилепсија за периодот 2014-2019 година изнесува 72.9/100.000 жители (табела 1).

Во периодот 2014-2019 година во РС Македонија се регистрирани вкупно 15119 лица со дијагноза епилепсија. Од нив 6976 лица се жени, што претставува 46.2% од вкупниот број, а 53.8% (8136) се од машкиот пол (табела 2). Во анализираниите години нема поголеми отстапувања, на 1.2 мажи се регистрира една жена, односот е 1.2 : 1 во испитуваниот период. Според статистичката анализа се регистрира сигнификантна разлика помеѓу половите со епилепсија, во корист на машкиот пол за $p < 0.05$ (Difference test, $p = 0.0000$)

Табела 2. Застапеност., инциденција и период преваленција на епилепсија според пол (2014-2019)

Години	Вк.	жени		мажи		ПП**/ 2014-2019	
		N (%)	И/100.000	N (%)	И/100.000	мажи	жени
2014	8163	3828/54.9	371.0	4334/53.3	418.46	782.16/100.000	672.76/100.000
2015	1273	562/8.0	54.39	711/8.7	68.55		
2016	1445	678/9.7	65.54	765/9.4	73.69		
2017	1404	642/9.2	61.99	762/9.4	73.34		
2018	1540	673/9.6	64.93	863/10.6	83.0		
2019	1294	593/8.5	57.19	701/8.6	67.39		
Вкупно	15119*	6976/46.2		8136/53.8			

*15112/ за 7(0.05%) недостасуваат податоци за пол

** Период преваленција

Најниска инциденција на епилепсија кај машкиот пол се регистрира во 2019 и тоа 67.39/100.000, а највисока се регистрира во 2018 година и тоа 83.0/100.000 жители од машкиот пол.

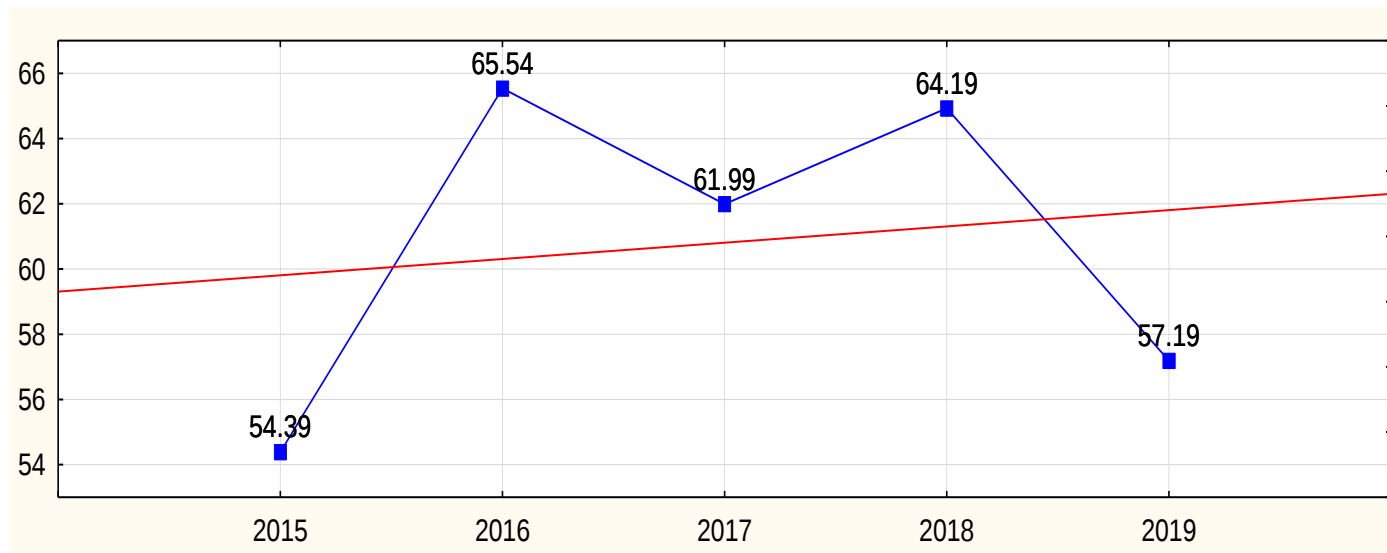
Најниска инциденција на епилепсија кај женскиот пол се регистрира во 2015 година 54.39/100.000, а највисока во 2016 година и тоа 65.54/100.00 жители од женскиот пол (табела 2 и график 2а,б)

Анализата на период преваленција на епилепсија за периодот 2014-2019 година за машкиот пол изнесуваше 782.16/100.000 мажи, а за женскиот пол изнесуваше 672.76/100.000 жени (табела 2).

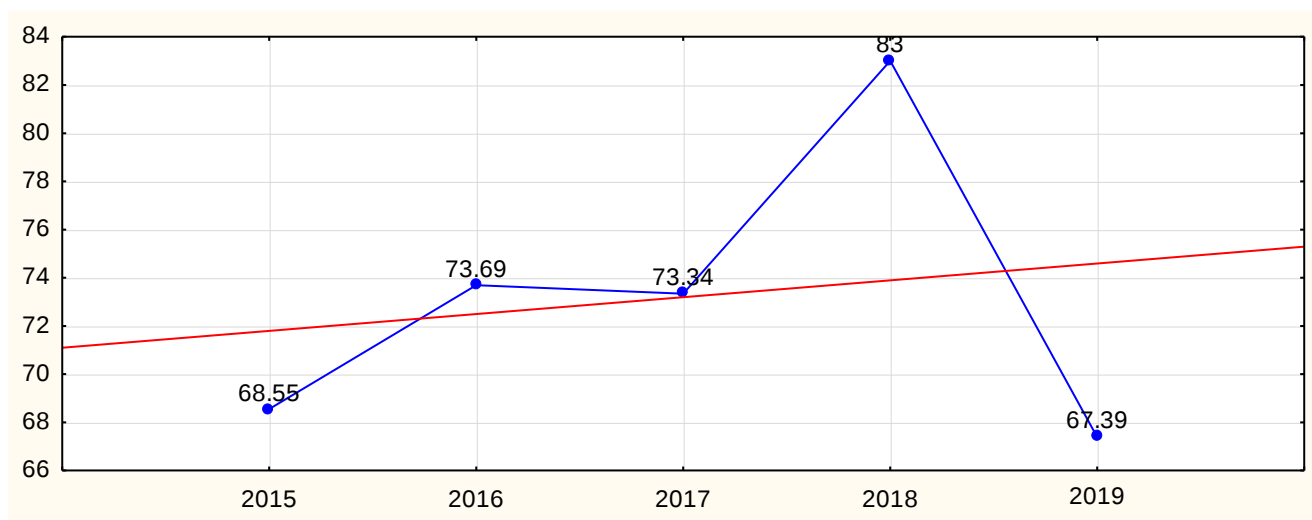
За епилепсија според пол, и покрај расположливите пет години за анализа на развојната тенденција на оваа појава (2015-2019 година) пресметавме линеарен тренд кој и кај двата пола ни укажа на тенденција на пораст со потенцијал за зголемување и во наредните години.

График 2. Инциденција/100.000 и тренд на епилепсија според пол (2015-2019)

а. женски пол



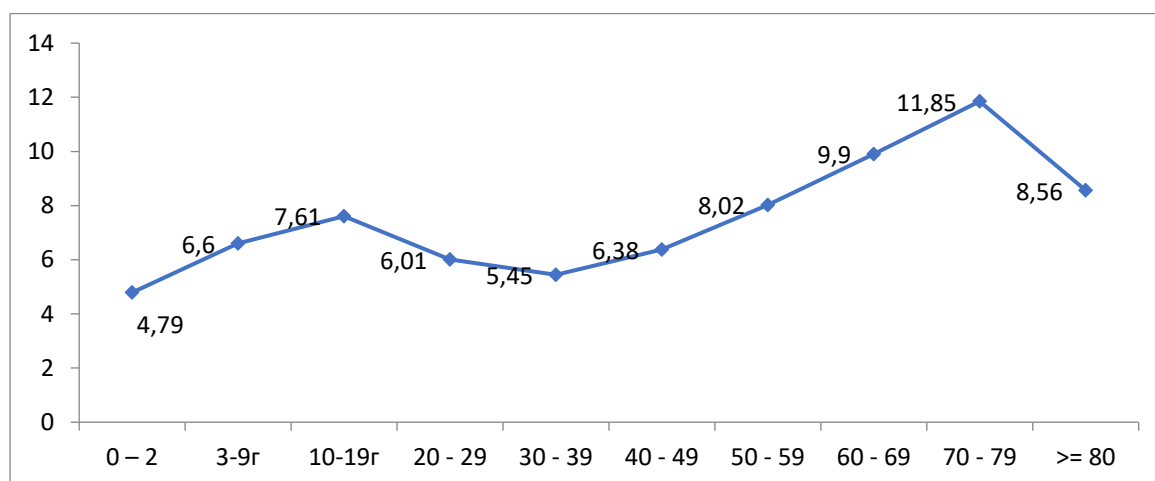
б. машки пол



Табела 3. Преваленца на пациенти со епилепсија според возраст во период (2014-2019)

<i>возрасни групи</i>	<i>N</i>	<i>Преваленца на 1000 жители</i>
0 – 2	322	4.79
3 – 9	1064	6.60
10 – 19	1782	7.61
20 – 29	1817	6.01
30 – 39	1787	5.45
40 – 49	1889	6.38
50 – 59	2251	8.02
60 – 69	2264	9.90
70 – 79	1506	11.85
>= 80	430	8.56

График 3 Преваленца на пациенти со епилепсија според возраст во период (2014-2019)

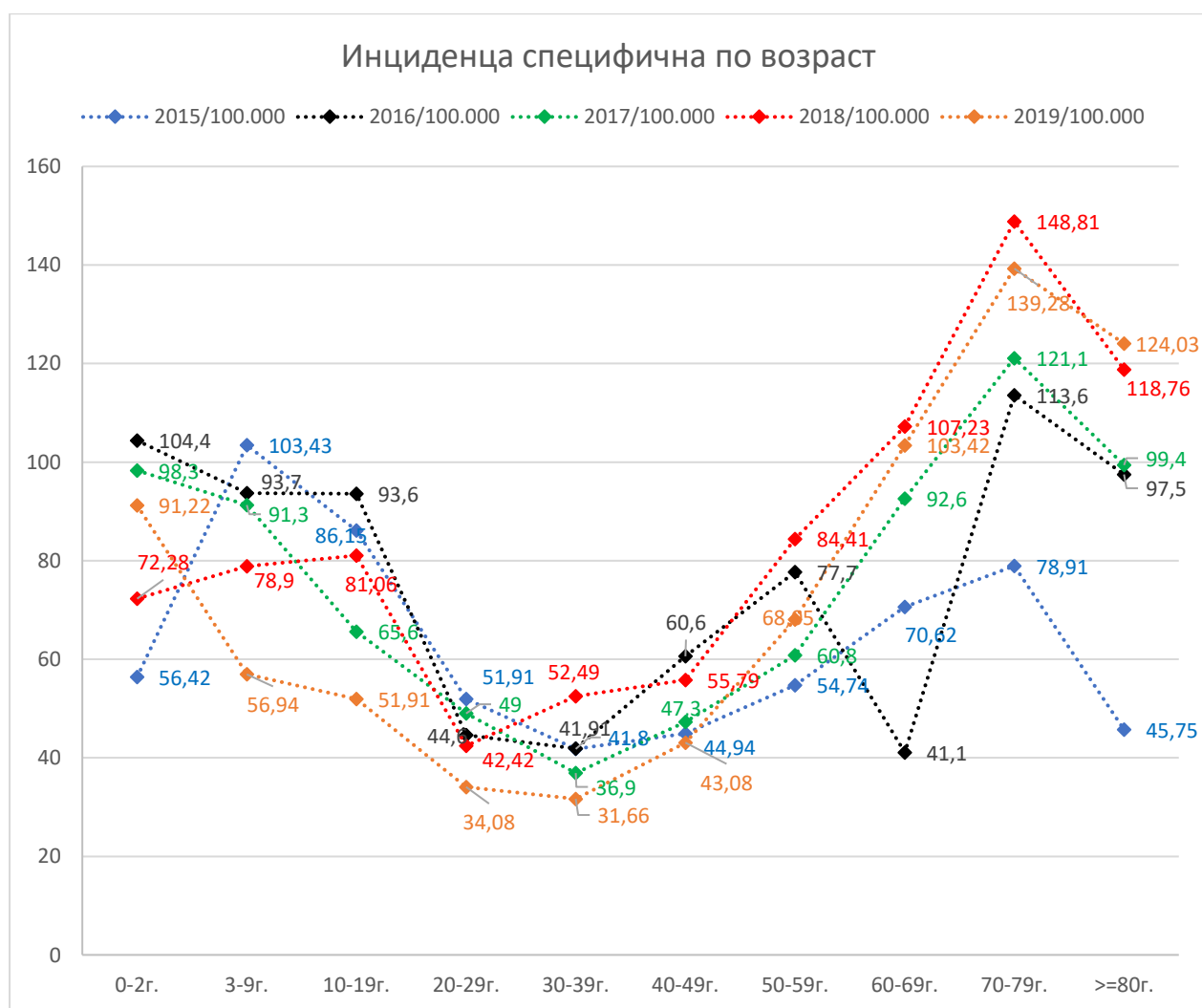


Анализата на период преваленција на епилепсија за периодот 2014-2019 година според возрасни групи е највисока на возраста од 70 до 79г. и изнесуваше 11.85/1000 жители на таа возраст, а најниска се регистрира во возрасната група од 0 до 2 години 4.79/1000 жители на таа возраст (табела и график 3).

Табела 4. Инциденција на пациенти со епилепсија според возрасни групи и по години во испитуваниот период (2014-2019)

возраст	2014/100.000	2015/100.000	2016/100.000	2017/100.000	2018/100.000	2019/100.000
0 – 2	57.48	56.42	104.42	98.27	72.28	91.22
3 - 9	236.7	103.43	93.73	91.33	78.9	56.94
10 - 19	353.29	86.15	93.65	65.58	81.06	51.91
20 - 29	362.98	51.91	44.60	49.03	42.42	34.08
30 - 39	360.99	41.80	41.98	36.97	52.49	31.66
40 - 49	399.87	44.94	60.66	47.28	55.79	43.08
50 - 59	495.44	54.74	77.75	60.81	84.41	68.05
60 - 69	560.89	70.62	41.15	92.6	107.23	103.42
70 - 79	592.96	78.91	113.64	121.09	148.81	139.28
>= 80	390.24	45.75	97.55	99.38	118.76	124.03

График 4 Инциденција на пациенти со епилепсија според возрасни групи и по години во испитуваниот период (2014-2019)

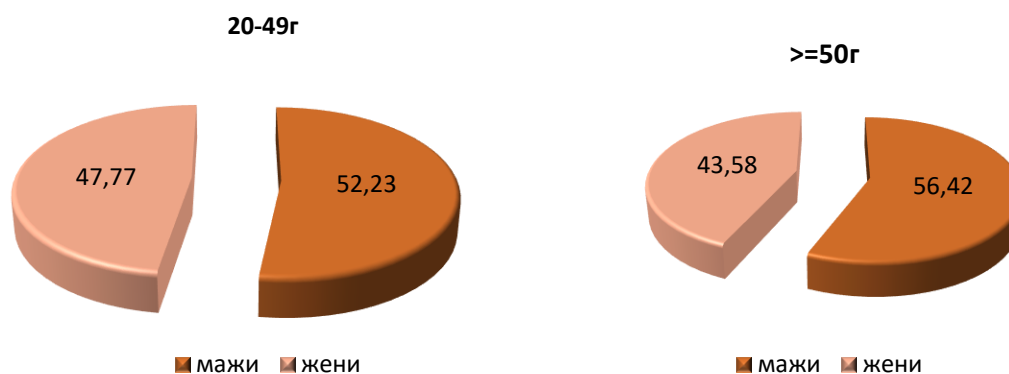


Инциденцијата на епилепсијата според возрастни групи на 100.000 жители на дадената возраст пресметана е за секоја година во периодот 2014-2019 (табела и график 4). Анализата укажа на најниска инциденција во 2016 година која изнесува 41,15 на 100.000 жители на возраст од 60 до 69 години следена со инциденција од 41,98 на 100.000 жители на возраст од 30 до 39 години. Највисока инциденција се регистрира на возраст од 70 до 79 години од 148.81/100.000 и 139.28/100.000 жители на возраст од 70 до 79 години во 2018 и 2019 година.

Табела 5 Дистрибуција според пол и возраст над и под 50г. кај новорегистрирани случаи со епилепсија (2015-2019)

пол/ N=5083	≥50г		20 - 49г.	
	број	%	број	%
мажи	1728	56.42	1055	52.23
жени	1335	43.58	965	47.77
вкупно	3063	100.0	2020	100.0

График 5 Дистрибуција според пол и возраст над и под 50г. кај новорегистрирани случаи со епилепсија (2015-2019)



Во двете возрастни групи на новорегистрираните пациенти со епилепсија сигнификантно во поголем процент е застапен машкиот пол (52.23%; 56.42%) во однос на женскиот пол (47.77%; 43.58%) за $p < .05$ (Difference test, $p = .0046$; $p = .0000$) (табела и график 5).

Табела 6 Дистрибуција на етиологијата според пол и возраст над и под 50г. кај новорегистрирани случаи со епилепсија (2015-2019)

етиологија	>=50г			20 - 49г		
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
	вкупно	Жени	мажи	вкупно	жени	мажи
Исхемичен мозочен удар	733/23.9 3	283/21.20	450/26.0 4	104/5.15	47/4.87	57/5.40
Хеморагичен мозочен удар	246/8.03	99/7.41	147/8.51	64/3.17	23/2.38	41/3.89
Деменција	234/7.63	115/8.61	119/6.89			
Мозочни неоплазми	435/14.2	196/14.68	239/13.8 3	164/8.12	77/7.98	87/8.25
Генетска етиологија (ИГЕ)				130/6.43	69/7.15	61/5.78
интелектуална попреченост				139/6.88	71/7.36	68/6.44
трауматски мозочни повреди	86/2.81	21/1.57	65/3.76	79/3.91	25/2.59	54/5.12
алкохолизам				68/3.37	6/0.62	62/5.88
злоупотреба на дроги				34/1.68	6/0.62	28/2.65
инфективни и инфламаторни промени на ЦНС	16/0.52	8/0.60	8/0.46	17/0.84	10/1.04	7/0.66
метаболна енцефалопатија	111/3.62	20/1.50	91/5.27			
мултипна склероза	11/0.36	9/0.67	2/0.12			
други *				37/1.83	18/1.86	19/10.80
Непозната	1191/38. 88	584/43.74	607/35.1	1184/58. 61	613/63.5 2	571/54.1 2
Вкупно	3063/100.0	1335/100.0	1728/100.0	2020/100.0	965/100.0	1055/100.0

*Други (деменција, метаболна енцефалопатија, мултипна склероза)

График 6а Дистрибуција на етиологијата според возраст над 50г. кај новорегистрирани случаи со епилепсија (2015-2019)

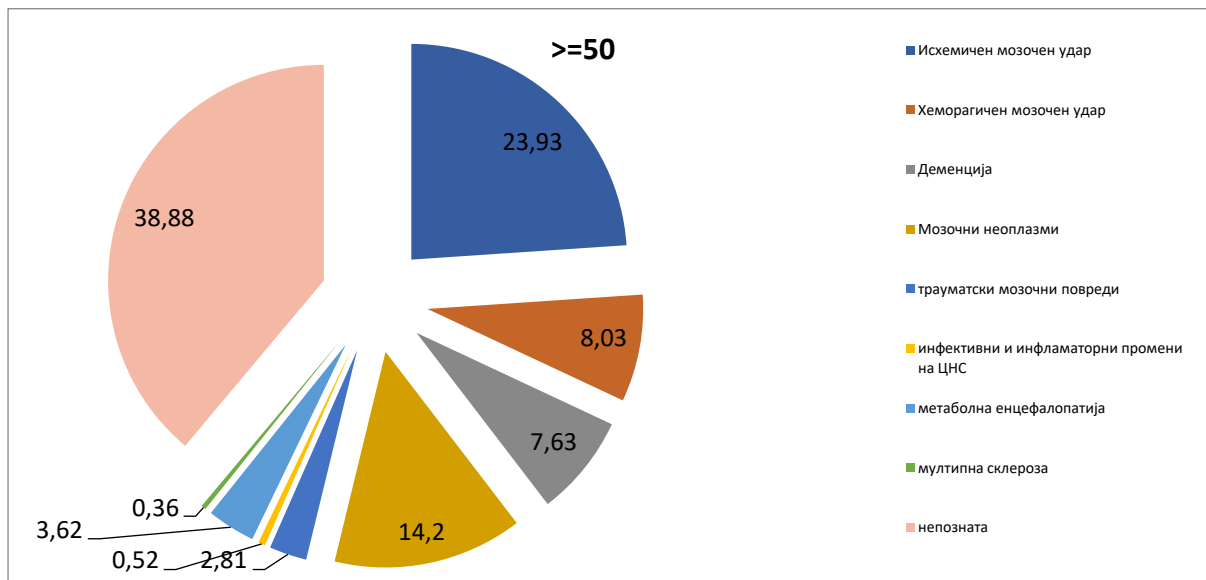
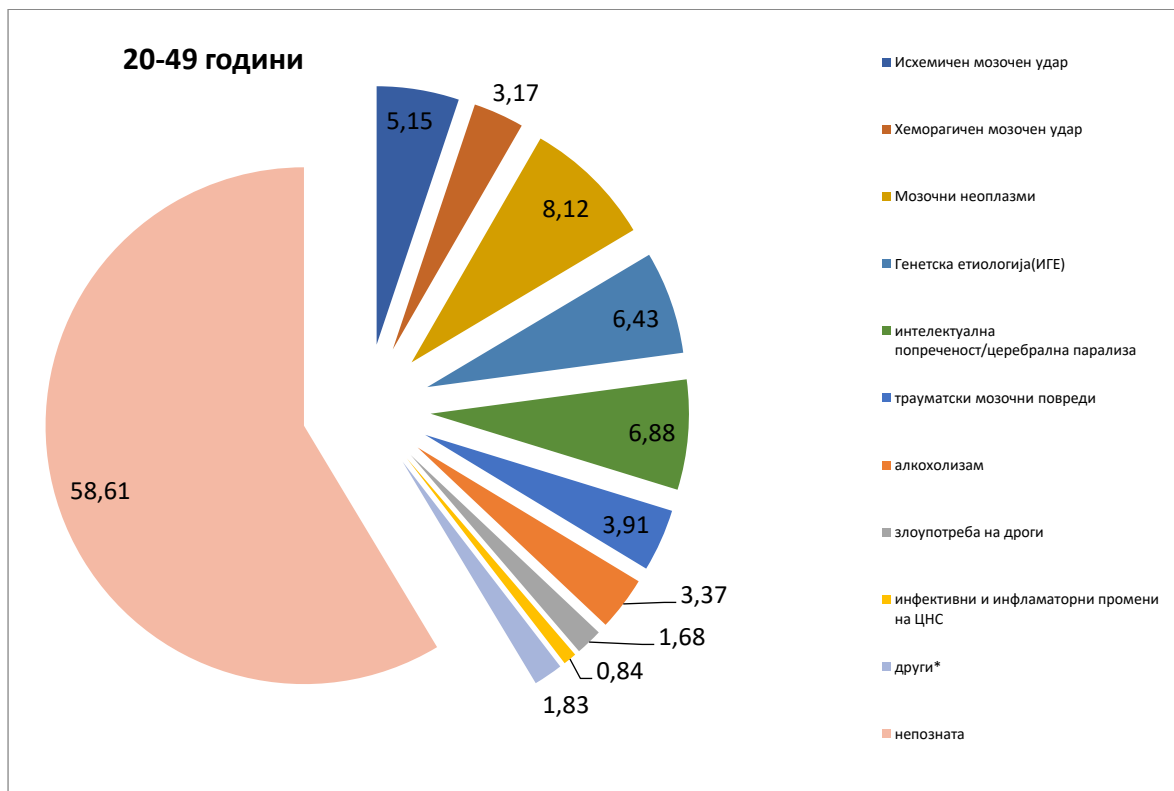


График 6б Дистрибуција на етиологијата според возраст од 20 до 49г. кај новорегистрирани случаи со епилепсија (2015-2019)



Кај новорегистрираните пациенти ≥ 50 години со епилепсија кај 23.93% се регистрира исхемичен мозочен удар, потоа следува со 14.2% мозочни неоплазми, со 8.3% хеморагичен мозочен удар, со 7.63% застапена е деменцијата, со 3.62% метаболната енцефалопатија, а сите останати се застапени под 3%. Со непозната етиологија се регистрираат 38.88% од новорегистрираните пациенти со епилепсија.

Во етиологијата кај пациентите ≥ 50 години со епилепсија исхемичниот мозочен удар се регистрира кај 26.04% од машкиот и 21.20% кај женскиот пол, проценталната разлика е сигнификантна за $p < .05$ (Difference test, $p = .0019$). Се регистрира сигнификантна поврзаност помеѓу половите и регистрација на мозочниот удар кај пациентите со епилепсија за $p < .05$ (Pearson Chi-square: 9.7044, $df = 1$, $p = .000183$).

Во етиологијата кај пациентите ≥ 50 години со епилепсија хеморагичниот мозочен удар се регистрира кај 8.51% од машкиот и 7.41% кај женскиот пол, проценталната разлика не е сигнификантна за $p > .05$ (Difference test, $p = .2667$). Не се регистрира сигнификантна поврзаност помеѓу половите и регистрација на хеморагичниот мозочен удар кај пациентите со епилепсија за $p > .05$ (Pearson Chi-square: 1.2141, $df = 1$, $p = .270513$).

Во етиологијата кај пациентите ≥ 50 години со епилепсија деменцијата се регистрира кај 6.89% од машкиот и 8.61% кај женскиот пол, проценталната разлика не е сигнификантна за $p > .05$ (Difference test, $p = .0793$). Не се регистрира сигнификантна поврзаност помеѓу половите и регистрација на деменција кај пациентите со епилепсија за $p > .05$ (Pearson Chi-square: 3.1859, $df = 1$, $p = .074273$).

Во етиологијата кај пациентите ≥ 50 години со епилепсија мозочните неоплазми се регистрираат кај 13.83% од машкиот и 14.68% кај женскиот пол, проценталната разлика не е сигнификантна за $p > .05$ (Difference test, $p = .5045$). Не се регистрира сигнификантна поврзаност помеѓу половите и регистрација на мозочни неоплазми кај пациентите со епилепсија за $p > .05$ (Pearson Chi-square: 0.4472, $df = 1$, $p = .503649$).

Во етиологијата кај пациентите ≥ 50 години со епилепсија трауматските мозочни повреди се регистрираат кај 3.76% од машкиот и 1.57% кај женскиот пол, проценталната разлика е сигнификантна за $p < .05$ (Difference test, $p = .0003$). Се регистрира сигнификантна поврзаност помеѓу половите и регистрација на трауматските мозочни повреди кај пациентите со епилепсија за $p < .05$ (Pearson Chi-square: 13.2192, $df = 1$, $p = .000277$).

Во етиологијата кај пациентите ≥ 50 години со епилепсија метаболната енцефалопатија се регистрираат кај 5.27% од машкиот и 1.50% кај женскиот пол, проценталната разлика е сигнификантна за $p < .05$ (Difference test, $p = .0000$). Се регистрира сигнификантна поврзаност помеѓу половите и регистрација на метаболната енцефалопатија кај пациентите со епилепсија за $p < .05$ (Pearson Chi-square: 30.6177, $df = 1$, $p = .000000$) (табела 6 и график 6а).

Кај новорегистрираните пациенти од 20 до 49 години со епилепсија кај 8.12% се регистрира мозочна неоплазма, потоа следува со 6.88% интелектуална попреченост/церебрална парализа, со 6.43% генетска етиологија (ИГЕ), со 5.15% застапен е исхемичниот мозочен удар, со 3.91% трауматски мозочни повреди, и т.н. Со непозната етиологија се регистрираат 58.61% од новорегистрираните пациенти со епилепсија.

Во етиологијата кај пациентите од 20 до 49 години со епилепсија исхемичниот мозочен удар се регистрира кај 5.40% од машкиот и 4.87% кај женскиот пол, проценталната разлика е не сигнификантна за $p > .05$ (Difference test, $p = .5902$).

Во етиологијата кај пациентите од 20 до 49 години со епилепсија хеморагиниот мозочен удар се регистрира кај 3.89% од машкиот и 2.38% кај женскиот пол, проценталната разлика не е сигнификантна за $p > .05$ (Difference test, $p = .0530$).

Во етиологијата кај пациентите од 20 до 49 години со епилепсија мозочните неоплазми се регистрираат кај 8.25% од машкиот и 7.98% кај женскиот пол, проценталната разлика не е сигнификантна за $p > .05$ (Difference test, $p = .8244$).

Во етиологијата кај пациентите од 20 до 49 години со епилепсија генетска етиологија се регистрира кај 5.78% од машкиот и 7.15% кај женскиот пол, проценталната разлика е не сигнификантна за $p > .05$ (Difference test, $p = .2100$).

Во етиологијата кај пациентите 20 до 49 години со епилепсија интелектуална попреченост се регистрираат кај 7.36% од машкиот и 6.44% кај женскиот пол, проценталната разлика е не сигнификантна за $p > .05$ (Difference test, $p = .9145$).

Во етиологијата кај пациентите 20 до 49 години со епилепсија трауматски мозочни повреди се регистрираат кај 5.12% од машкиот и 2.59% кај женскиот пол, проценталната разлика е сигнификантна за $p < .05$ (Difference test, $p = .0034$). Се регистрира сигнификантна поврзаност помеѓу половите и регистрација на трауматски мозочни

повреди кај пациентите со епилепсија за $p < .05$ (Pearson Chi-square: 8.597, $df=1$, $p=.003417$).

Во етиологијата кај пациентите 20 до 49 години со епилепсија алкохолот се регистрира кај 5.88% од машкиот и 0.62% кај женскиот пол, проценталната разлика е сигнификантна за $p < .05$ (Difference test, $p=.0000$). Се регистрира сигнификантна поврзаност помеѓу половите и регистрација на алкохол кај пациентите со епилепсија за $p < .05$ (Pearson Chi-square: 42.7849, $df=1$, $p=.000000$).

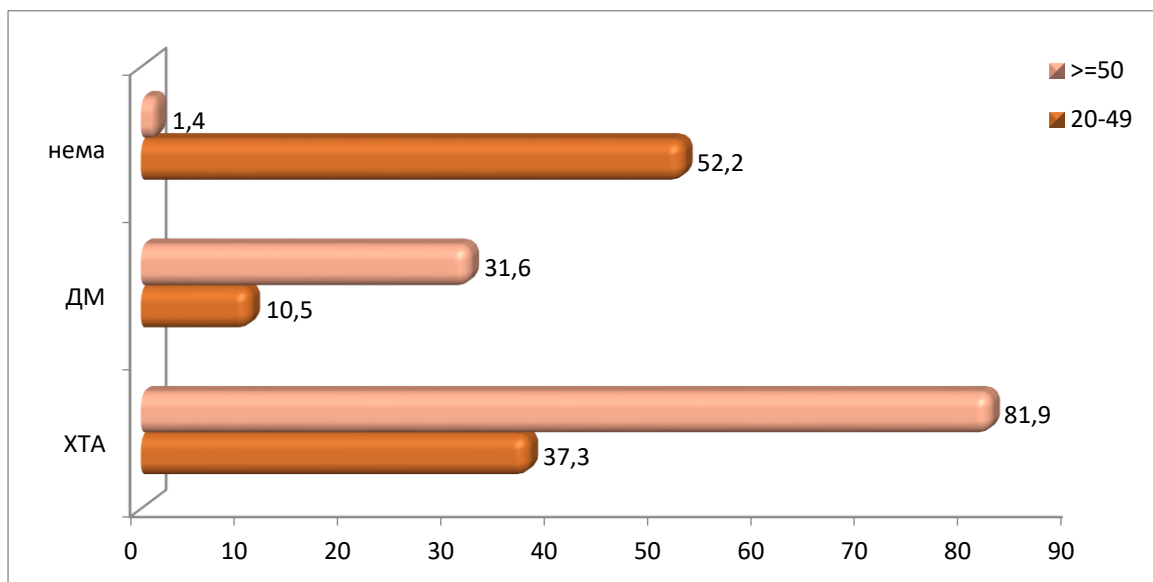
Во етиологијата кај пациентите 20 до 49 години со епилепсија злоупотреба на дроги се регистрира кај 2.65% од машкиот и 0.62% кај женскиот пол, проценталната разлика е сигнификантна за $p < .05$ (Difference test, $p=.0004$). Се регистрира сигнификантна поврзаност помеѓу половите и регистрација на злоупотреба на дроги кај пациентите со епилепсија за $p < .05$ (Pearson Chi-square: 12.5787, $df=1$, $p=.000390$).

Во етиологијата кај пациентите 20 до 49 години со епилепсија инфективни и инфламаторни промени на ЦНС се регистрираат кај 0.66% од машкиот и 1.04% кај женскиот пол, проценталната разлика е несигнификантна за $p > .05$ (Difference test, $p=.3504$). (табела 6 и график 6б).

Табела 7 Приказ на системски васкуларни ризик фактори кај пациентите во однос на непозната етиологија

системски васкуларни ризик фактори	од 20 до 49г.			>=50		
	број	%	двојна регистрација ХТА+ДМ	број	%	двојна регистрација ХТА+ДМ
ХТА	442	37.3	43/3.6%	976	81.9	169/14.2%
ДМ	167	10.5		376	31.6	
Нема	618	52.2		17	1.4	
непозната етиологија/вкупно	1184			1191		

График 7 Приказ на системски васкуларни ризик фактори кај пациентите во однос на непозната етиологија



Кај пациентите со непозната етиологија (1184) на возраст од 20 до 49 години, системски васкуларни ризик фактори како ХТА се регистрира кај 442(37.3%) и ДМ кај 167(10.5%). Кај 43(3.6%) пациенти постои двојна регистрација т.е. истовремено се регистрираат и ДМ и ХТА. Системски васкуларни ризик фактори не се регистрираат кај 52.2% (табела и график 7).

Кај пациентите со непозната етиологија (1191) на возраст ≥ 50 години, системски васкуларни ризик фактори како ХТА се регистрира кај 976(81.9%) и ДМ кај 376(31.6%). Кај 169(14.2%) пациенти постои двојна регистрација т.е. истовремено се регистрираат и ДМ и ХТА. Системски васкуларни ризик фактори не се регистрираат кај 1.4% (табела и график 7).

Беше направен хи-квадрат тест за да се испита врската помеѓу ХТА и возраста над и под 50 години кај пациенти со епилепсија. Поврзаноста помеѓу овие варијабли беше значајна, $X^2(1) = 324.7465$, $p = .00000$. ХТА почесто се регистрира кај пациентите со епилепсија кои се постари од 50 години.

Беше направен хи-квадрат тест за да се испита врската помеѓу ДМ и возраста над и под 50 години кај пациенти со епилепсија. Поврзаноста помеѓу овие варијабли беше

значајна, $X^2(1) = 75.0877$, $p = ,00000$. ДМ почесто се регистрира кај пациентите со епилепсија кои се постари од 50 години.

Табела 8 Демографски карактеристики на пациентите со епилепсија со и без остеопороза

остеопороза	со		без			
	број	%	број	%		
	478	3.16	14641	96.84		
возраст	просек	Стд.Дев.	просек	Стд.Дев.	t test	P
	62.6	11.7	41.6	22.6	20.17772	0.00
возрасни групи*					Chi square	
<20	3	0.6	3165	21.6	446.6807	0.00001
20 – 49	47	9.8	5446	37.2		
>=50	428	89.5	6023	41.1		
Пол						
жени	432	90.4	6544	44.7	388.2793	0.000000
мажи	46	9.6	8090	55.2		

*недостасваат податоци за 7(0.1%)возраст и пол

График 8 а Приказ на пациентите со епилепсија со и без остеопороза

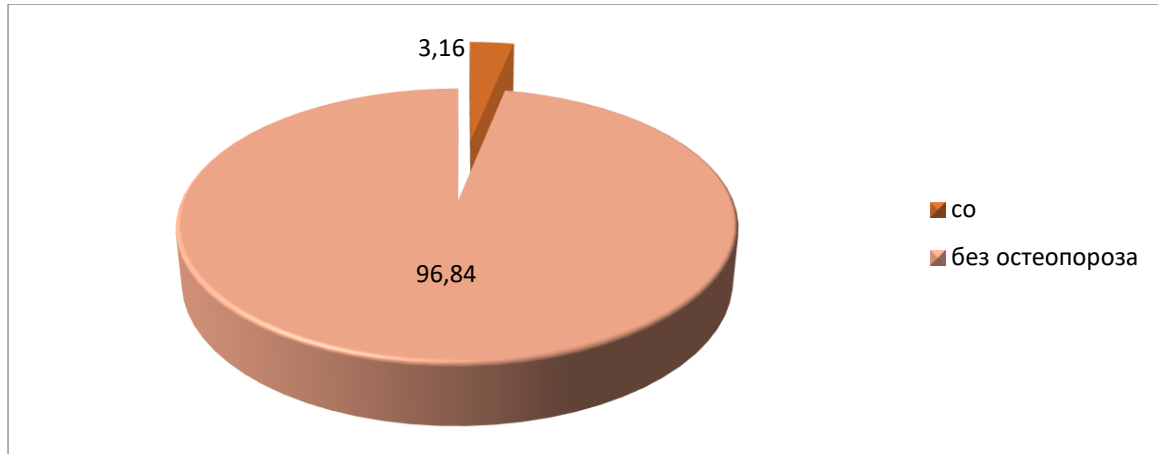


График 8 б Приказ на просечната возраст

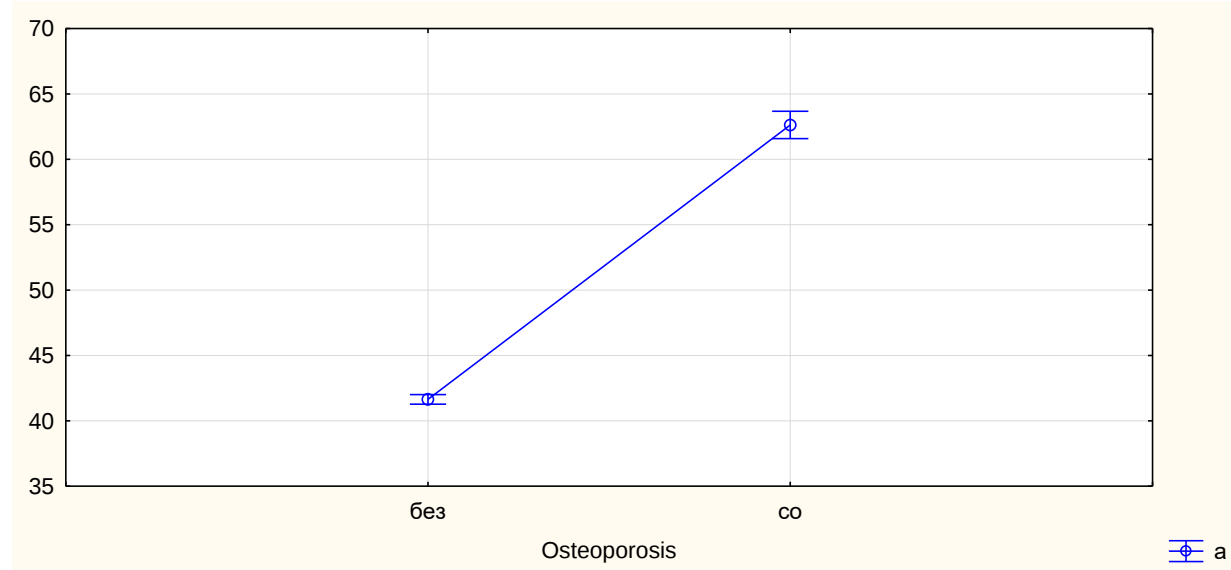


График 8 в Приказ на застапеноста според возрасни групи

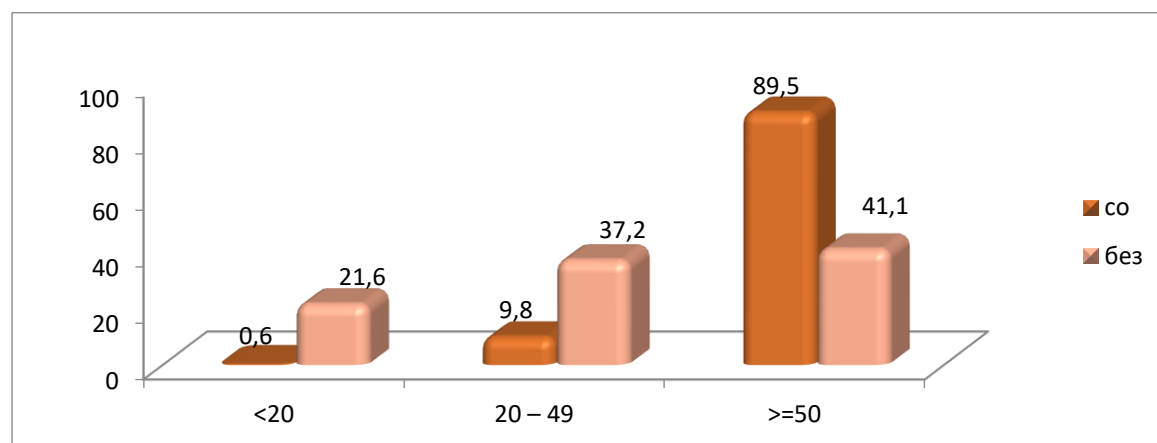
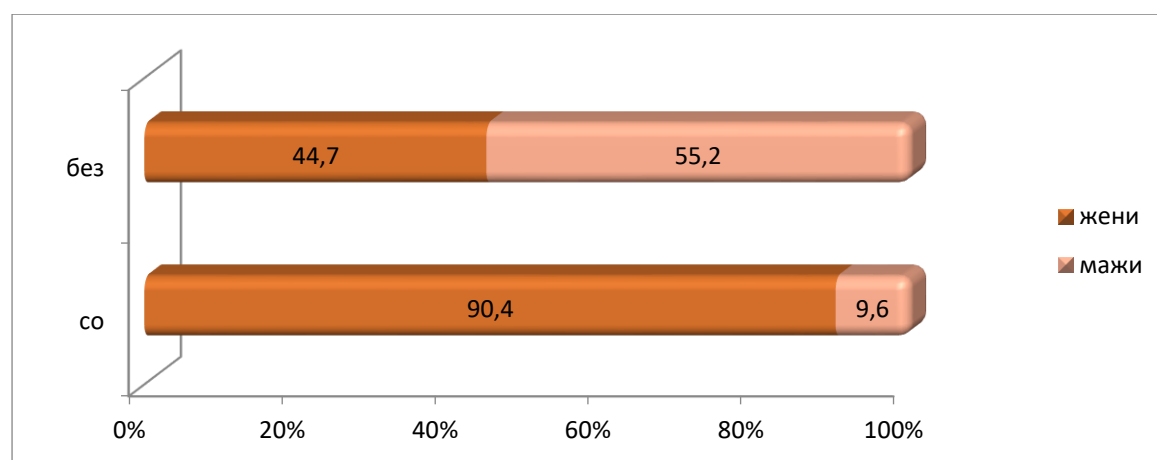


График 8г Приказ на застапеноста според пол



Анализата на истражуваниот период 2014-2019г. покажа дека со остеопороза кај пациентите со епилепсија се регистрираат кај 478, а без се кај 15641(табела 8 и график 8а).

Просечната возраст на пациентите со остеопороза изнесува 62.6 ± 11.7 г. , а кај пациентите без остеопороза изнесува 41.6 ± 22.6 г. Според t test разликата помеѓу просечните возраст е сигнификантна за $p < .05$ (t test=20.17772, $p = .00$) (табела 8 и график 8 б). 89.5% од пациентите се со остеопороза се постари од 50г, 9.8% се на возраст од 20-49г и 0.6% се на возраст под 20г. . Поврзаноста помеѓу овие варијабли беше значајна, $\chi^2 (2) = 446.6807$, $p = .00001$. Остеопорозата почесто се регистрира кај пациентите со епилепсија кои се постари од 50 години во однос на останатите две групи. Возраста над 50г. ја зголемува шансата за регистрација за остеопороза кај пациентите со епилепсија за единаесет пати $OR = 11.6100$ (CI 95% (8.5518- 15.7618) (табела 8 и график 8 б).

90.4% од пациентите со епилепсија и остеопороза се од женскиот пол, а 9.6% се од машкиот пол. Се регистрира сигнификантна поврзаност помеѓу половите и регистрација на остеопороза кај пациентите со епилепсија за $p < .05$ (Pearson Chi-square: 388.2793, $df=1$, $p = .000000$). Женскиот пол ја зголемува шансата за регистрација за остеопороза кај пациентите со епилепсија за дванаесет пати $OR = 12.2381$ (CI 95% (9.1137-16.4336) (табела 8 и график 8 в)

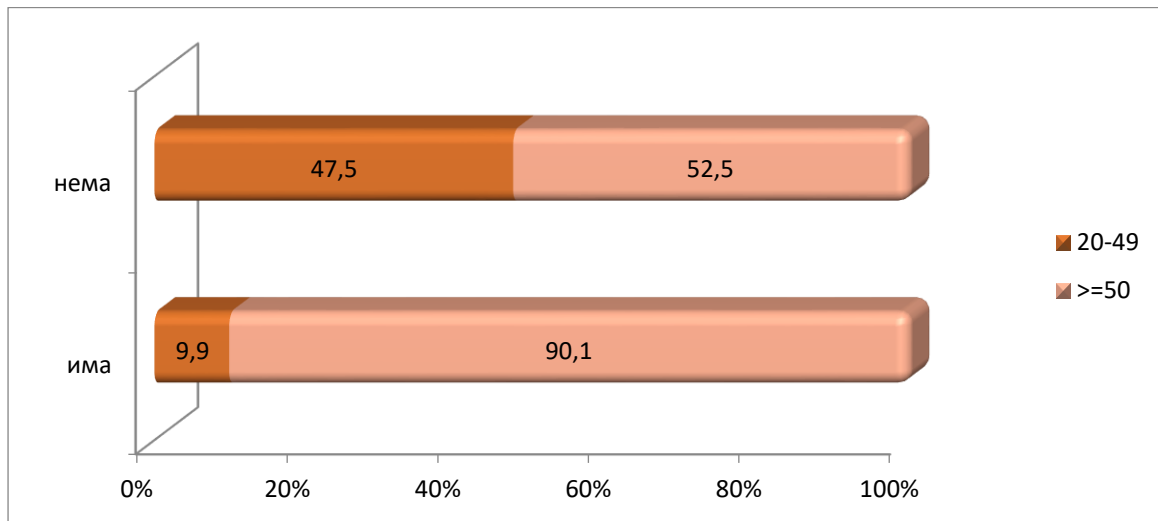
Остеопорозата во периодот 2014-2019г. на возраст помеѓу 20-49г. се регистрира кај 47 (9.9%), а на возраста над 50г. кај 428(90.1%) пациенти со епилепсија, процентуалната разлика е сигнификантна за $p < .05$ (Difference test, $p = .000000$) . Се регистрира сигнификантна поврзаност помеѓу возрасните групи и регистрација на остеопороза кај пациентите со епилепсија за $p < .05$ (Pearson Chi-square: 259.5140, $df=1$, $p = .000000$). Возрасната група над 50г ја зголемува шансата во однос на возрасната група под 49г. за регистрација на остеопороза кај пациентите со епилепсија за осум пати $OR = 8.2354$ (CI 95% (6.0802-11.1545) (табела и график 9).

Табела 9 Приказ на пациентите со епилепсија со и без остеопороза во однос на возрасни групи

остеопороза	20 - 49		>=50		Вкупно	
	број	%	број	%	број	%
нема	5446	47.5	6022	52.5	11468*	100.0
има	47	9.9	428	90.1	475	100.0

*недостасваат податоци за 7(0.1%)

График 9 Приказ на пациентите со епилепсија со и без остеопороза во однос на возрастни групи



Табела 10 Приказ на коморбидитетите кај пациентите со епилепсија и остеопороза

Коморбидитет	број	%
мозочен удар		
Нема	392	82.5
Има	83	17.5
Интелектуална попреченост		
Нема	473	99.6
Има	2	0.4
Церебрална парализа		
Нема	444	93.5
Има	31	6.5
Депресија		
Нема	410	86.3
Има	65	13.7
Реуматоиден артритис		
Нема	443	93.3
Има	32	6.7
Метаболна енцефалопатија		
Нема	444	93.5
Има	31	6.5
Заболувања на тироидна жлезда		
Нема	383	80.6
Има	92	19.4
Дијабетес мелитус		
Нема	456	96.0
Има	19	4.0

Кај пациентите со епилепсија и остеопороза постари од 20 години се регистрира мозочен удар кај 17.5%.

Кај пациентите со епилепсија и остеопороза постари од 20 години се регистрира интелектуална попреченост кај 0.4%

Кај пациентите со епилепсија и остеопороза постари од 20 години се регистрира церебрална парализа кај 6.5%

Кај пациентите со епилепсија и остеопороза постари од 20 години се регистрира депресија кај 14.7%

Кај пациентите со епилепсија и остеопороза постари од 20 години се регистрира реуматоиден артритис кај 6.7%

Кај пациентите со епилепсија и остеопороза постари од 20 години се регистрира метаболна енцефалопатија кај 6.5%

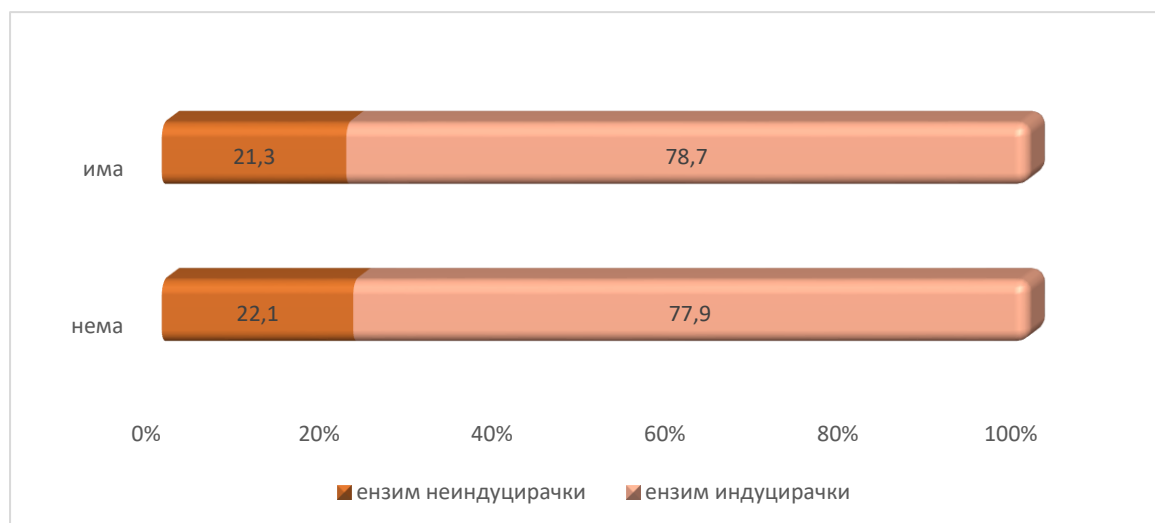
Кај пациентите со епилепсија и остеопороза постари од 20 години се регистрираат заболувања на тироидеа кај 19.4%

Кај пациентите со епилепсија и остеопороза постари од 20 години се регистрира дијабетес мелитус кај 4.0% (табела 10)

Табела 11 Приказ на застапеноста на остеопорозата, во однос на терапијата

остеопороза	ензим не индуцирачки		ензим индуцирачки		вкупно
	број	%	број	%	
нема	2530	22.1	8938	77.9	11468
има	101	21.3	374	78.7	475
вкупно					11943

График 11 Приказ на застапеноста на остеопорозата, во однос на терапијата



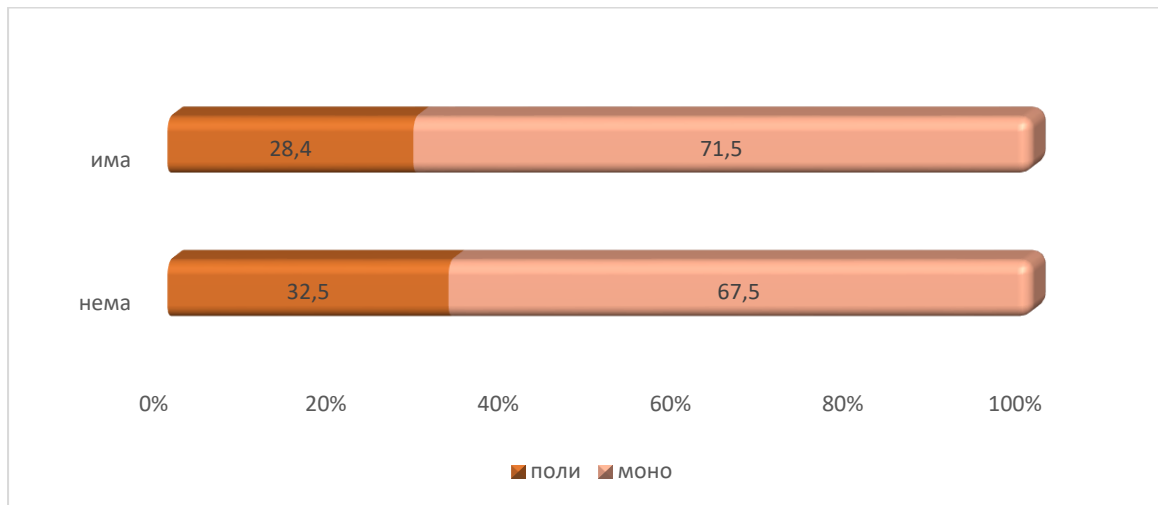
78.7%(374 од вкупната регистрирана остеопороза кај пациенти со епилепсија и возраст ≥ 20 години е застапена кај пациентите кои примаат ензим индуцирачка терапија (carbamazepine, oxcarbazepine, phenobarbital), додека 21.3%(101) од остеопорозата се регистрира кај пациенти кои примаат ензим неиндуцирачка (lamotrigine, levetiracetam, topiramate, valproate sodium= valproat, valproate acid, valproic acid) терапија. Процентуалната разлика е сигнификантна помеѓу оние кои примаат ензиминдуцирачка и не ензиминдуцирачка терапија за $p < .05$ (Difference test , $p = .0000$).

Не се регистрира сигнификантна поврзаност помеѓу ензиминдуцирачка и не ензиминдуцирачка терапија и регистрацијата на остеопороза кај пациенти со епилепсија за $p > .05$ (Pearson Chi-square: .169195, $df=1$, $p=.680828$)(табела и график 11).

Табела 12 Приказ на застапеноста на остеопорозата во однос на моно и поли терапијата

остеопороза	политерапија		монотерапија		вкупно
	број	%	број	%	
нема	3725	32.5	7743	67.5	11468
има	135	28.4	340	71.5	475
Вкупно					11943

График 12 Приказ на застапеноста на остеопорозата во однос на моно и поли терапијата



Застапеноста на монотерапијата е кај 71.5% кај пациенти со епилепсија, над 20 години и остеопороза, додека 28.4% од кои примаат поли терапија. Процентуалната разлика е сигнификантна помеѓу оние кои примаат монотерапија и политерапија за $p=0.05$ (Difference test, $p < 0.0000$).

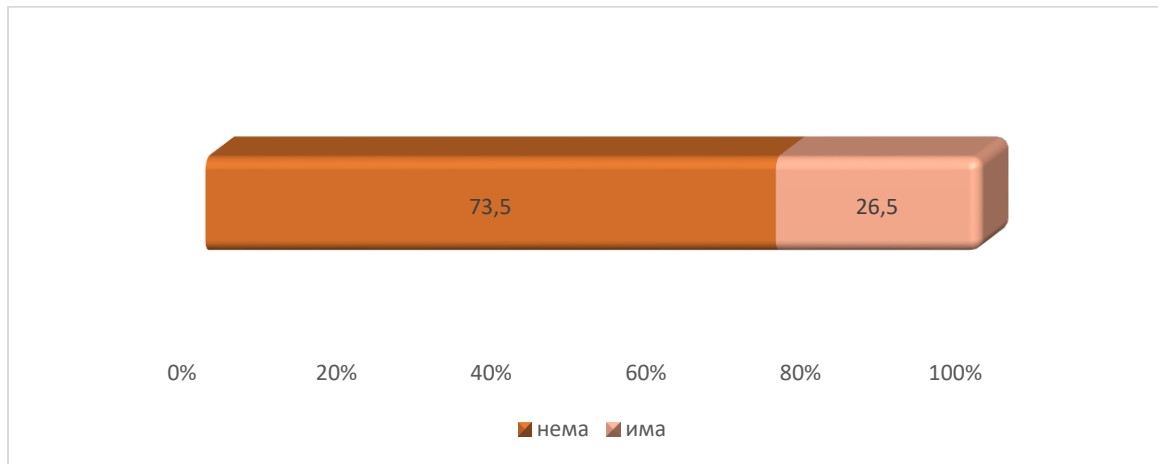
Не се регистрира сигнификантна поврзаност помеѓу терапијата и регистрацијата на остеопороза кај пациенти со епилепсија за $p > 0.05$ (Pearson Chi-square: 3.43813, $df=1$, $p=0.063708$) (табела и график 12).

Застапеноста на фрактурите кај пациентите со епилепсија и остеопороза изнесува 26.5%. (табела и график 13)

Табела 13 Приказ на фрактури кај пациентите со епилепсија и остеопороза

Фрактури		
нема	349	73.5
има	126	26.5

График 13 Приказ на фрактури кај пациентите со епилепсија и остеопороза



Табела 14 Табела на контингенција помеѓу остеопороза верзус бифосфонатна терапија, суплементација со Вит.Д и калциум, и комбинација на бифосфатна терапија и суплементација со Вит.Д и калциум

остеопороза	Бисфосфонати	
	Не	да
Нема	11383	93
Има	234	241
Суплементација со Вит. Д и калциум		
Нема	10973	305
Има	403	72
Комбинација (суплем.+бисфосф)		
Нема	11243	35
Има	317	158

Кај пациенти со епилепсија и постари од 20г. кои земаат бифосфонати остеопороза се регистрира кај 241(50.7%), а кај оние кои неземаат бифосфонати остеопороза се регистрира кај 234(49.3%).

Кај пациенти со епилепсија и постари од 20г. кои земаат суплементација со Вит.Д и калциум остеопороза се регистрира кај 72(15.2%), а кај оние кои неземаат суплементација со Вит.Д и калциум остеопороза се регистрира кај 403 (84.8%).

Кај пациенти со епилепсија и постари од 20г. кои земаат суплементација со Вит.Д и калциум остеопороза се регистрира кај 72(15.2%), а кај оние кои неземаат суплементација со Вит.Д и калциум остеопороза се регистрира кај 403(84.8%).

Кај пациенти со епилепсија и постари од 20г. кои земаат комбинација на бифосфонати и суплементи Вит.Д и калциум остеопороза се регистрира кај 158(33.3%), а кај оние кои неземаат остеопороза се регистрира кај 317(66.7%).(табела 14)

5.2 Студија на пресек

Во студијата учествуваат 95 пациенти со епилепсија. Во следните табели се прикажани демографските карактеристики на пациентите (табела 15 и 16).

61.1% се припаднички на женскиот пол, 38.9% се од машкиот пол, процентуална разлика е сигнификантна за $\alpha < .05$ (Diference test, $p = .0022$)(табела 15 и график 15a). Од припадничките на женскиот пол 44.8% се во менопауза, а не 55.2% (табела 15 и график 15 б).

Просечната возраст на пациентите учесници во студијата е 43.2 ± 14.2 години, кај женскиот пол просечната возраст изнесува 44.5 ± 14.9 во ранг од 20 до 73 години, а кај машкиот пол изнесува 41.3 ± 14.4 во ранг од 29 до 69 години. Според Mann-Whitney U Test разликата помеѓу просечната возраст е не сигнификантна за $p > .05$ (Mann-Whitney U Test, $U = 940.5000$, $Z = 1.007428$, $p = 0.313730$).(табела и график 16a)

Табела 15 Дистрибуција на пациентите со епилепсија според некои демографски карактеристики (пол, менопаузален статус)

пол	Број	%
машки	37	38.9
женски	58	61.1
менопауза		
не	32	55.2
да	26	44.8

График 15а Дистрибуција на пациентите со епилепсија според полот

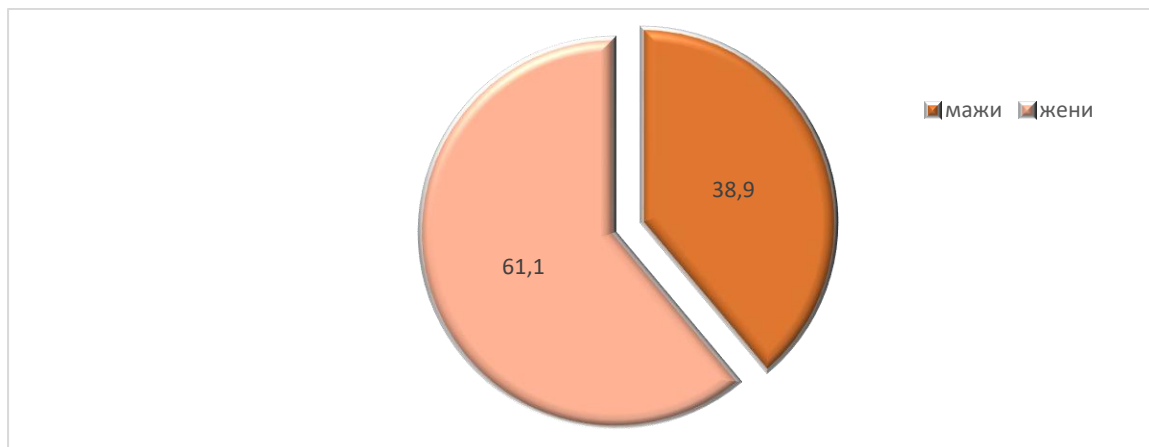
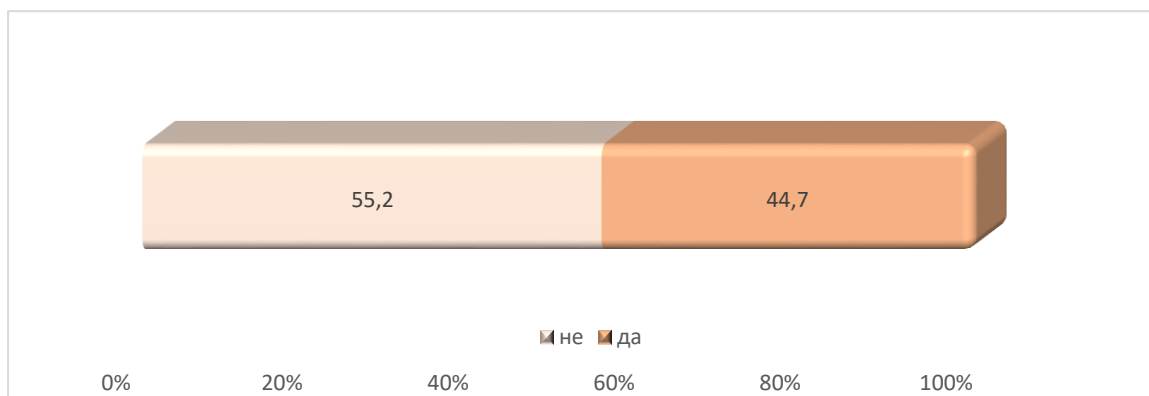


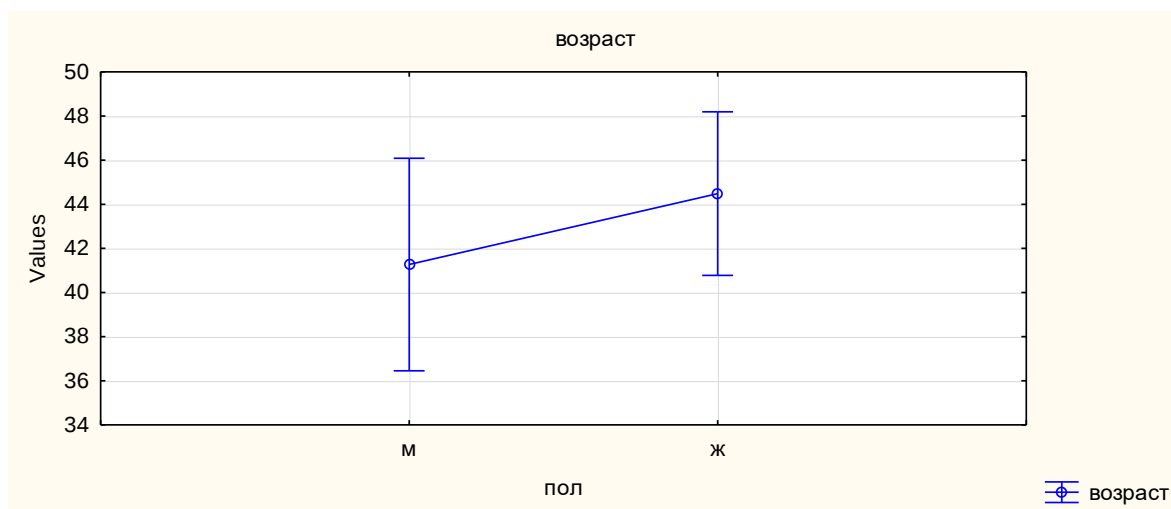
График 15б Дистрибуција на пациентките со епилепсија според менопауза



Табела 16 Приказ на просечната возраст на пациентите

пол	просек	број	Стд.Дев.	минимум	максимум
мажи	41.3	37	14.44	20.0	69.0
жени	44.5	58	14.09	20.0	73.0
вкупно	43.2	95	14.24	20.0	73.0

График 16 Приказ на просечната возраст на пациентите



Се регистрира статистички сигнификантна поврзаност помеѓу полот и коскената густина за $p < .05$ (Pearson Chi-square: 5.52779, $df=1$, $p=.018717$).

Женскиот пол во однос на машкиот пол кај пациентите со епилепсија ја зголемува шансата за намалена коскена густина за два и пол пати (OR 2.5556 CI 95% (1.0104-6.4634)).

Се регистрира статистички сигнификантна поврзаност помеѓу возраста (<50г., >=50г.) и коскената густина за $p < .05$ (Pearson Chi-square: 9.10327, $df=1$, $p=.002552$).

Возраста над 50 години во однос возраста под 50 години кај пациентите со епилепсија ја зголемува шансата за намалена коскена густина за 4.5 пати (OR 4.5222 CI 95% (1.6256-12.5801)).

За мажи над 50 г. во споредба со помлади мажи од 50г., коефициентот на шансите за намалување на коскената густина беше 2.4 (95% CI 0.6208 -9.4335), но не беше значајно, не значајна беше и поврзаноста помеѓу машкиот пол над и под 50г. и намалената коскена густина (Pearson Chi-square: 1.65211, $df=1$, $p=.198672$).

Се регистрира статистички сигнификантна поврзаност помеѓу менопауза и коскената густина за $p < .05$ (Pearson Chi-square: 8.14766, $df=1$, $p=.004312$).

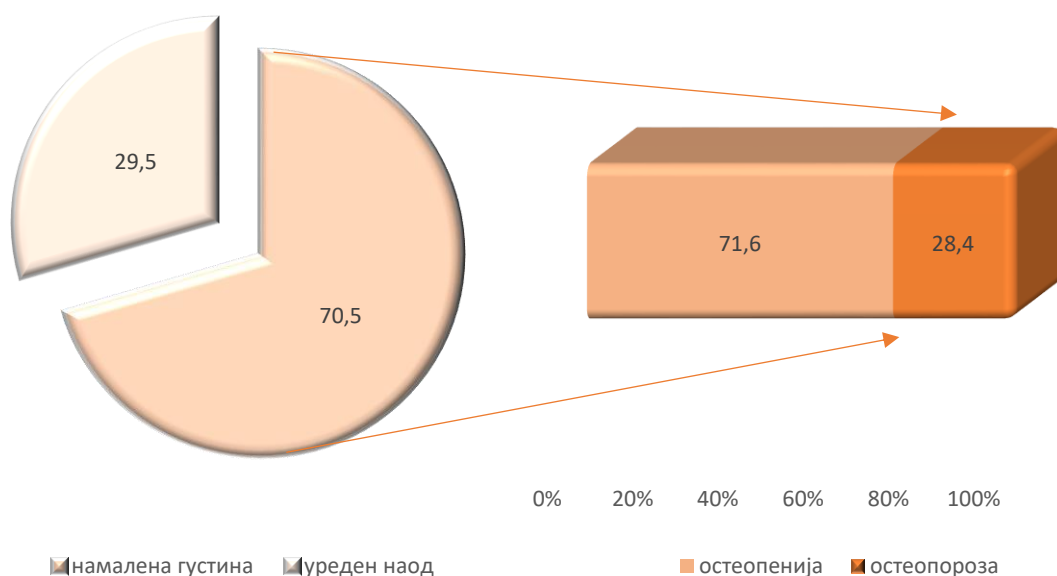
Менопаузата кај пациентките со епилепсија ја зголемува шансата за намалена коскена густина за 13 пати (OR 13.0952 CI 95% (1.5597-109.9500).

Од 95 испитаници со епилепсија, кај 28 (29.5%) се регистрира уреден наод, кај 67 (70.5%) се регистрира клинички значајна намалена минерализација на коските. Кај 48 (71.6%) од 67 пациенти со епилепсија кои имаат намалена коскена густина имаат остеопенија, а 19 (28.4%) имаат остеопороза, според критериумите на СЗО за T-score, (табела и график 17).

Табела 17 Приказ на коскена минерална густина според Т скор кај пациентите со епилепсија

Минерализација на коските	број	%		број	%
Уреден наод	28	29.5			
Намалена	67	70.5	osteopenija	48	71.6
			osteoporosa	19	28.4

График 17 Приказ на коскена минерална густина според Т скор кај пациентите со епилепсија



Застапеноста на остеопенијата во групата на пациенти со епилепсија изнесува 50.5%, а застапеноста на остеопорозата изнесува 20.0%

График 18 Дистрибуција Т-скорот наспроти возраста на пациентот.

График 18а –Т-скор на врат на фемур наспроти возраста на пациентот

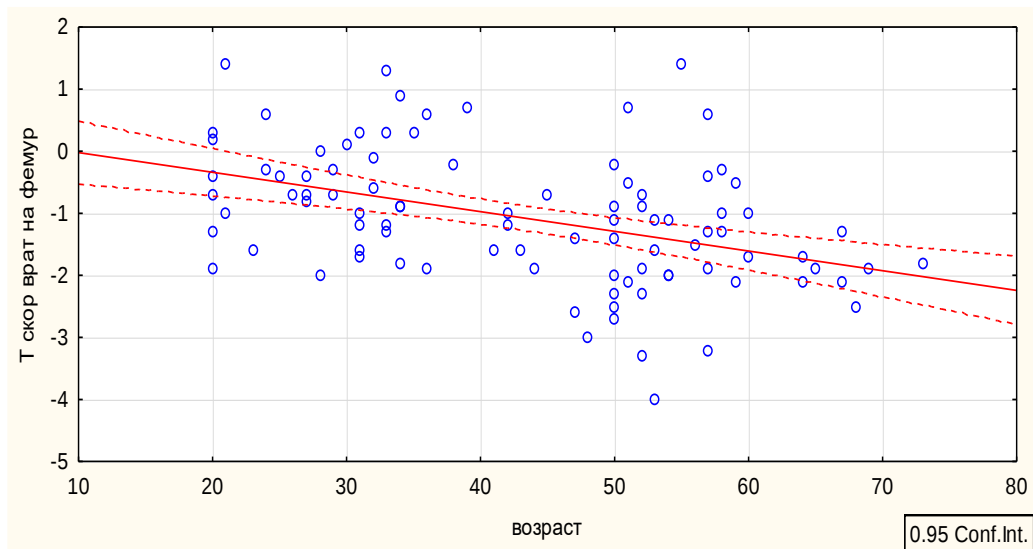
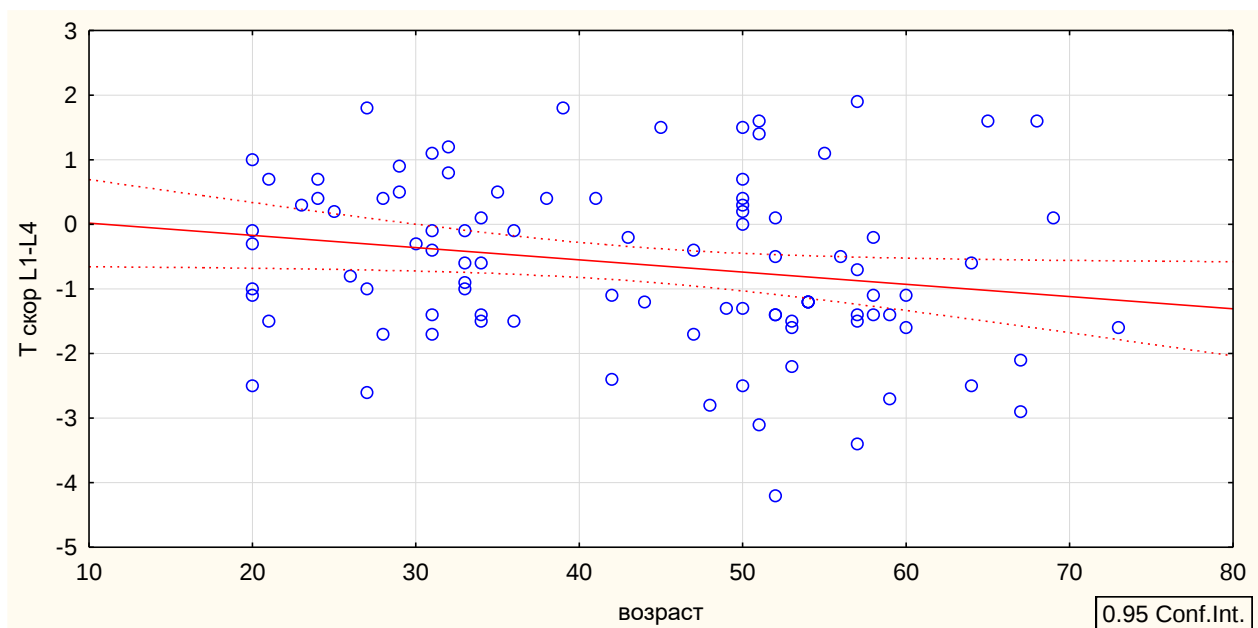


График 18б –Т-скор на L1-L4 наспроти возраста на пациентот



Т-скорот сигнификантно прогресивно опаѓа со пораст на возраста на пациентите со епилесија. Т-скор на врат на фемур е во негативна индиректна сигнификантна умерена корелација со возраста на пациентот ($r = -.4232$, $p = .000$).

Т-скор на L1-L4 е во негативна индиректна сигнификантна умерено слаба корелација со возраста на пациентот ($r = -.2046$, $p = .047$). Околу 45 година во двата случаи, вредност достигнува -1.0 , праг кој според СЗО е за остеопенија (график 18а и 18б).

Т-скорот сигнификантно прогресивно опаѓа со пораст на времетраењето на епилепсијата кај пациентите. Т-скор на врат на фемур е во негативна индиректна сигнификантна умерена корелација со времетраењето на епилепсијата ($r = -.3552$, $p = .000$).

Т-скор на L1-L4 е во негативна индиректна несигнификантна слаба корелација со времетраењето на епилепсијата ($r = -.1409$, $p = .173$). (график 19а и 19б).

График 19 Дистрибуција Т-скорот наспроти времетраењето на епилепсијата кај пациентите.

График 19а –Т-скор на врат на фемур наспроти времетраењето на епилепсијата кај пациентите.

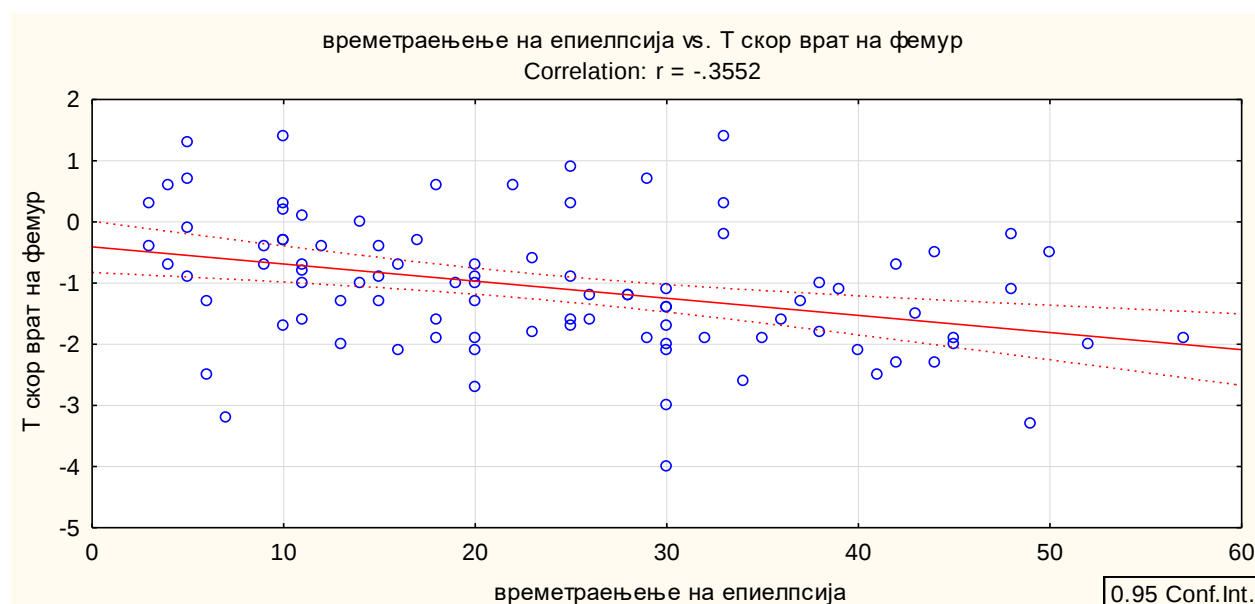
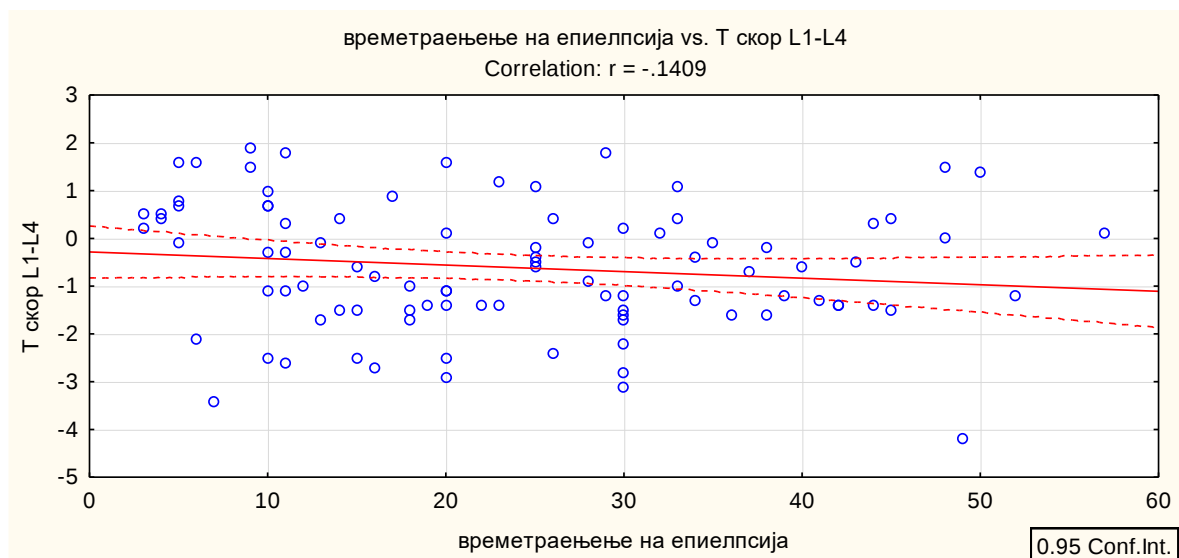


График 196 –Т-скор на врат на L1-L4 наспроти времетраењето на епилепсијата кај пациентите.



Табела 20 Приказ на просечно времетраење на епилепсијата во однос на коскена густина.

Коскена густина/времетраење	просек	број	Стд.Дев.	минимум	максимум
нормална	15.1	28	11.32	3.0	48.0
намалена	27.6	67	12.75	6.0	57.0
вкупно	23.9	95	13.56	3.0	57.0

График 20 Приказ на просечното времетраење на епилепсијата



Просечното време траење на епилепсијата кај пациентите учесници во студијата со нормална коскена густина изнесува 15.1 ± 11.3 години, во ранг од 3 до 48 години, со

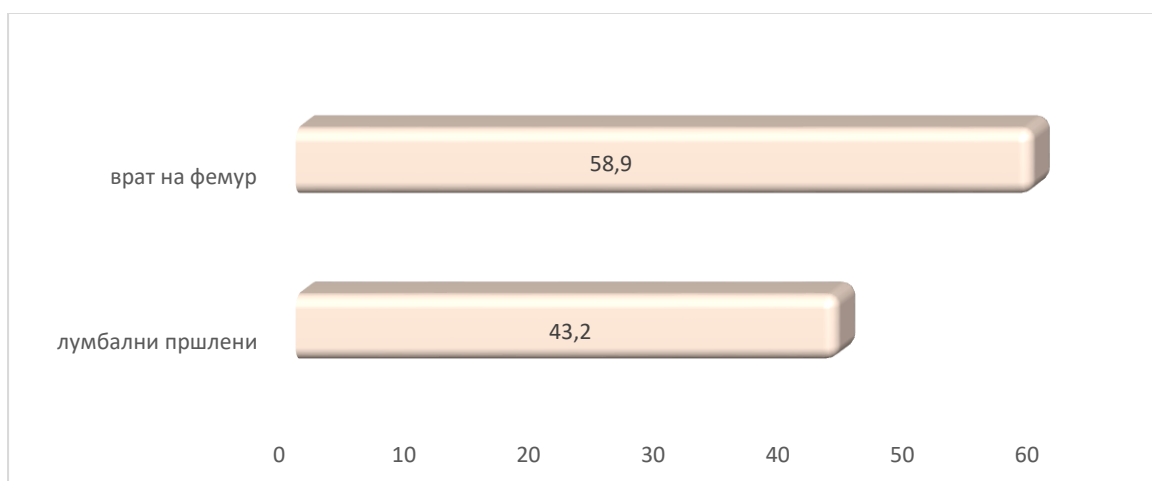
медијана 20.5г. и IQR 5.0-24.0. Кај пациентите со намалена коскена густина просечното време траење изнесува 27.6 ± 12.8 во ранг од 6 до 57 години, со медијана 28г. и IQR 18.0-38.0 Според Mann-Whitney U Test разликата која се регистрира помеѓу времетраењето и коскената густина е сигнификантна за $p < .05$ (Mann-Whitney U Test, U 401.5000, Z 4.375255, $p = .000012$). (табела и график 20).

Во најголем дел кај повеќе од половина пациенти со епилепсија намалената коскена густина е локализирана на врат на фемур (58.9%) и на лумбални пршлени со 43.2% . Локализацијата само на лумбалните пршлени се регистрира кај 11.6%, а 27.4% само на врат на фемур и 30.3% на двете локализации истовремено. (табела и график 21)

Табела 21 Приказ на специфичните места на локализација на намалената коскена густина

локализација	Број	%
Лумбален пршлени	41	43.2
Врат на фемур	56	58.9

График 21 Приказ на специфичните места на локализација на намалената коскена густина



Тековната и претходната употреба на АЕТ се сумирани во Табела 8. Најзастапен АЕТ во моменталната употреба е Carbamazepine кој го земаат 49.5 од пациентите, проследено со Levetiracetam користен од 43.2, следува Valproate и Lamotrigine со 32.6. Најпревалентниот АЕТ што се користи во предходната употреба кај пациентот е Carbamazepine со 42.1%, проследено со Valproate со 33.7%, Phenobarbitone со 32.6% и т.н.(табела 22).

Табела 22 Приказ на тековна и претходна употреба на АЕТ

Антиепилептици/преваленца	Тековна употреба	Предходна употреба
Carbamazepine	49.5	42.1
Oxcarbazepine	9.5	14.7
Phenobarbitone	14.7	32.6
Valproate	32.6	33.7
Lamotrigine	32.6	24.2
Levetiracetam	43.2	23.1
Topiramate	18.9	15.8

33.7% од пациентите примаат моно, а 66.3% политерапија, процентуалната разлика која се регистрира е сигнификантна за $p < .05$ (Difference test, $p = .0000$) (табела 23 и график 23а)

Се регистрира статистички сигнификантна асоцијација помеѓу политерапијата/монотерапијата и коскената густина за $p < .05$ (Pearson Chi-square: 16.6437, $df = 1$, $p = .000045$).

Политерапијата кај пациентите со епилепсија ја зголемува шансата за намалена коскена густина за скоро 7 пати (OR 6.8143 CI 95% (2.5784-18.0087)).

Табела 23 Приказ на употреба на АЕТ-моно и политерапија, број на лекови кои ги земаат

Терапија со АЕТ	број	%
монотерапија	32	33.7
политерапија	63	66.3
терапија		
Моно	32	33.7
Двојна	36	37.9
Тројна	22	23.1
четворна	5	5.3

График 23а Приказ на употреба на АЕТ-моно и политерапија

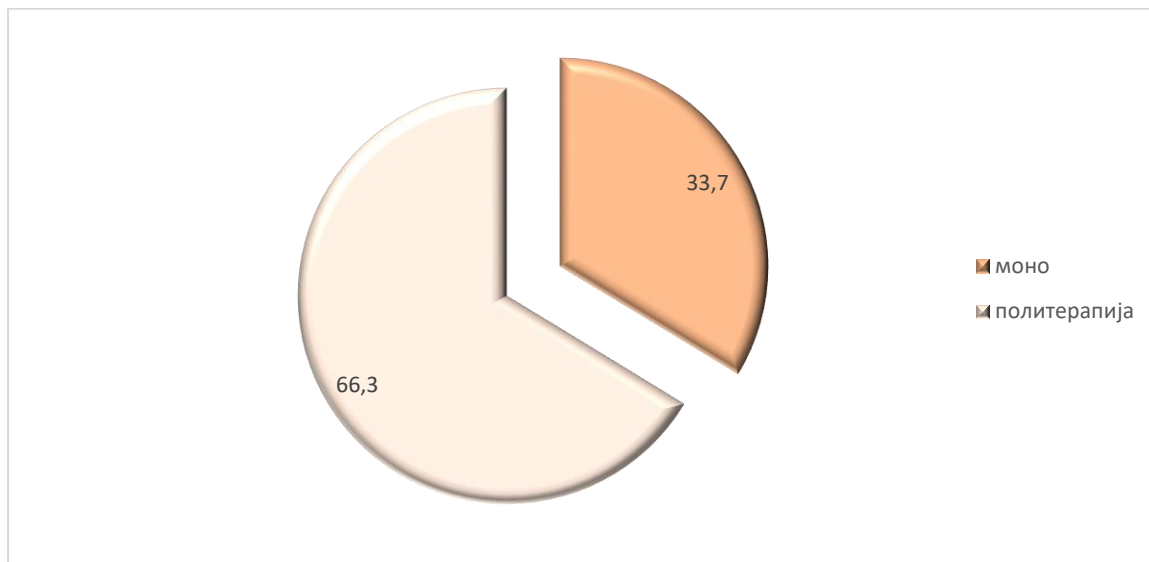
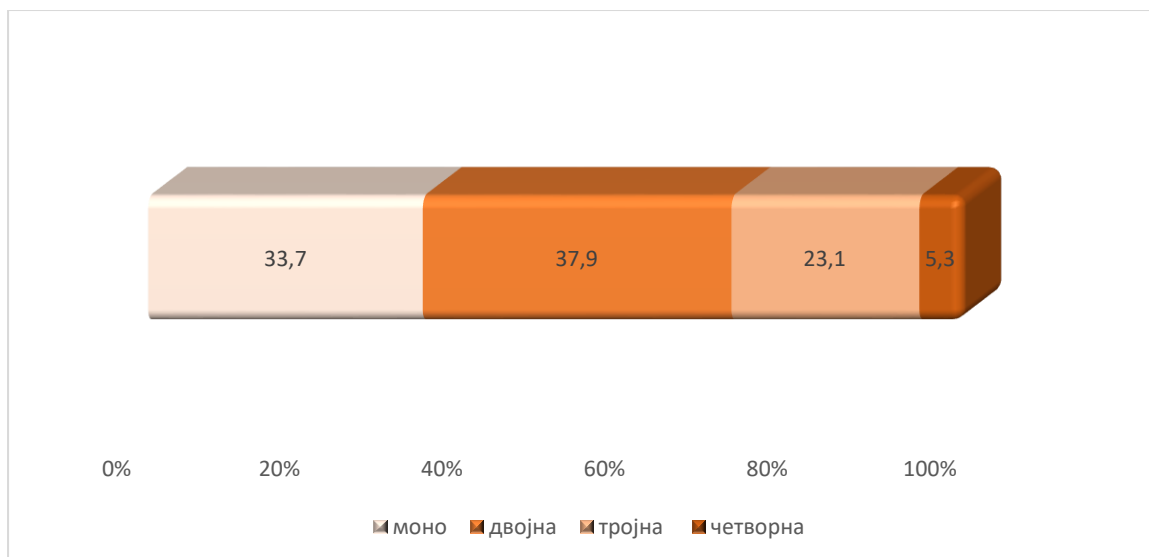


График 23б Приказ дистрибуцијата во однос на број на лекови кои ги земаат



37.9% од пациентите добиле по два лека, 23.1% по три лека и 5.3% добиле четири АЕТ истовремено (табела 23 и график 23б).

Се регистрира статистички сигнификантна асоцијација помеѓу земањето на повеќе лекови (АЕТ) и коскената густина за $p < .05$ (17.3170, $df=3$, $p=.000608$).

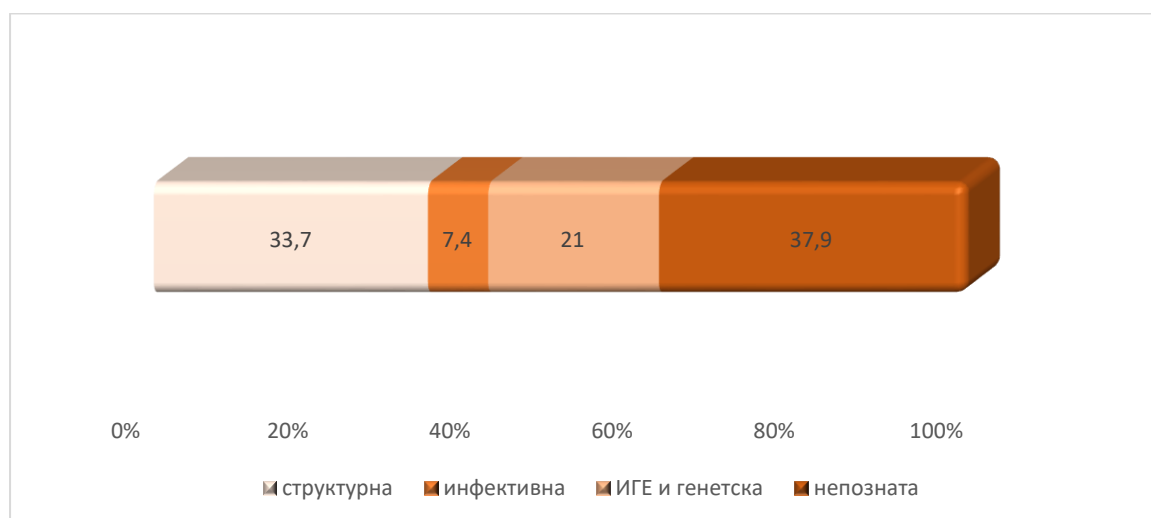
Анализата на етиологијата за епилепсија во испитуваната група на пациенти не доведе до заклучок да со најголем процент е застапена епилепсијата со непозната етиологија со 37.9%, потоа следи структурната со 33.7%, ИГЕ и генетската со 21.0% и инфективната со 7.4%. (табела и график 24) Процентуалната разлика која се регистрира е сигнификантна помеѓу структурна епилепсијата верзус ИГЕ и генетската и инфективната за $p < .05$ (Difference test, $p=.0106$, $p=.0000$). Процентуалната разлика која се регистрира е сигнификантна помеѓу епилепсијата со непозната етиологија верзус ИГЕ и генетската и инфективната за $p < .05$ (Difference test, $p=.0496$, $p=.0000$).

Не се регистрира поврзаност помеѓу етиологијата на епилепсијата кај пациентите и коскената густина за $p > .05$ (Pearson Chi-square: 3.12341, $df=3$, $p=.372987$).

Табела 24 Приказ на етиологијата кај пациентите со епилепсија

етиологија	број	%
структурна	32	33.7
инфективна	7	7.4
ИГЕ и генетска	20	21.0
непозната	36	37.9

График 24 Приказ на етиологијата кај пациентите со епилепсија



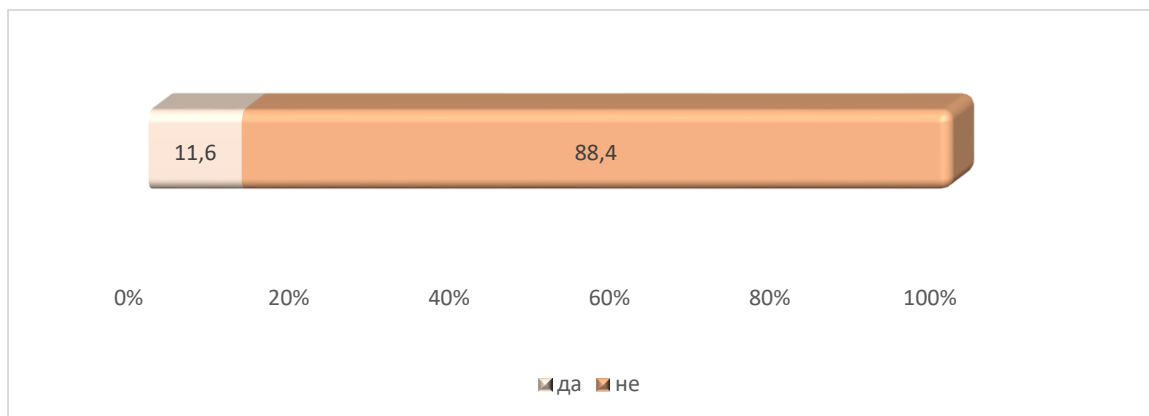
- Структурни етиологии имаа 32 пациенти: Мезијална темпорална епилепсија шест пациенти(едниот од нив хирушки третиран предна амигдалохипекампектомија), фокална кортикална дисплазија пет пациенти, состојба после операција на менингеом пет пациенти, А-В малформација тројца пациенти, посттрауматска повреда на мозокот со глиоза тројца пациенти, поренцефалична циста двајца пацинети, каверном двајца пацинети, глиоза двајца пациенти пациент, состојба после перинатален васкуларен инцидент еден пациент, епилепсија после исхемичен мозочен удар еден пациенти, церебрална парализа двајца пациенти.
- Генетска етиологија имаа 20 пациенти: една пациентка со Трсиомиа X, еден пациенти со неурофиброматоза (NF1), една пациентка со мутација со DCX ген и, сите останати идопатска генерализирани епилепсии.
- Пациентите со непозната етиологија од вкупно 36 пациенти, 34 имаа фокални напади или фокални напади со секундарна генерализација.
- Инфективна етиологија седум пациенти: еден пациенти неуростистицеркоза, еден пациент со состојба после хирушки третман на мозочен апсцес актуелно со глиоза, останатите пациенти со состојба после енцефалитис.
- Двајца пациенти со двојна етиологија и структурна и генетска: со неврокутан синдром во склоп на неурофиброматоза (NF1) и пациентка со развојна малформација во кортикален развој со двоен кортекс и структурна и генетска етиологија (мутација со DCX ген). Сепак основната причина во двата случаи е примарно генетска.

Фамилијарна историја на епилепсија се регистрира кај 11 (11.6%) од пациентите со епилепсија, а не кај 88.4% (табела и график 25).

Табела 25 Дистрибуција на пациентите со епилепсија според фамилијарна историја на епилепсија

Фамилијарна историја		
не	84	88.4
да	11	11.6

График 25 Дистрибуција на пациентите со епилепсија според фамилијарна историја на епилепсија



Табела 26 Приказ на вид на напади, EEG наоди и MRI

вид на напади	број	%
фокални	48	50.5
Фокални со сек. генерализација	25	26.3
генерализирани	22	23.2
EEG наоди		
номален	51	53.7
Фокална епилептиформна активност	20	21.0
генерализирана епилептиформна активност	9	9.5
Спора активност	15	15.8
MRI		
номален	66	69.5
структурна лезија	29	30.5

График 26а Приказ на вид на напади

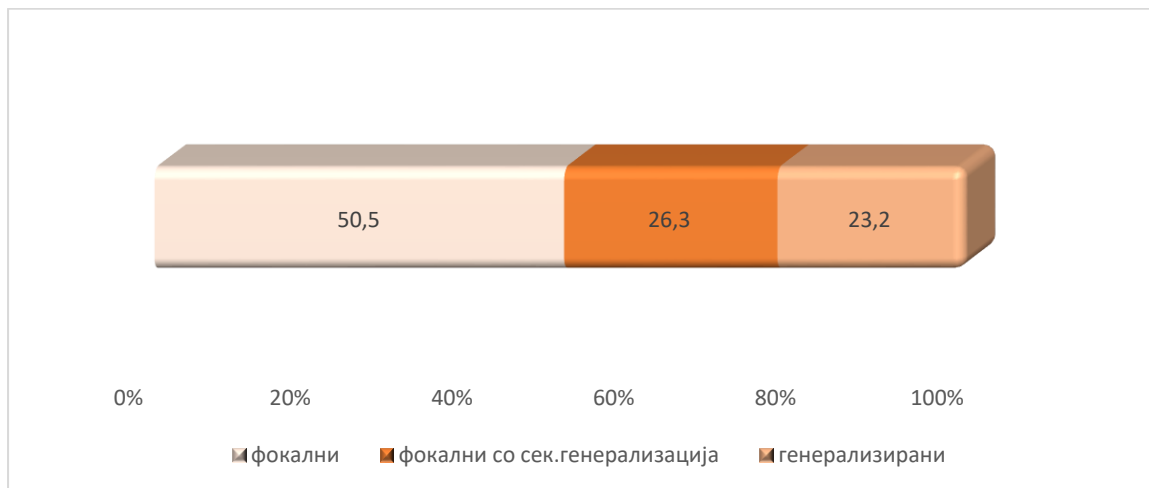


График 26б Приказ на EEG наоди

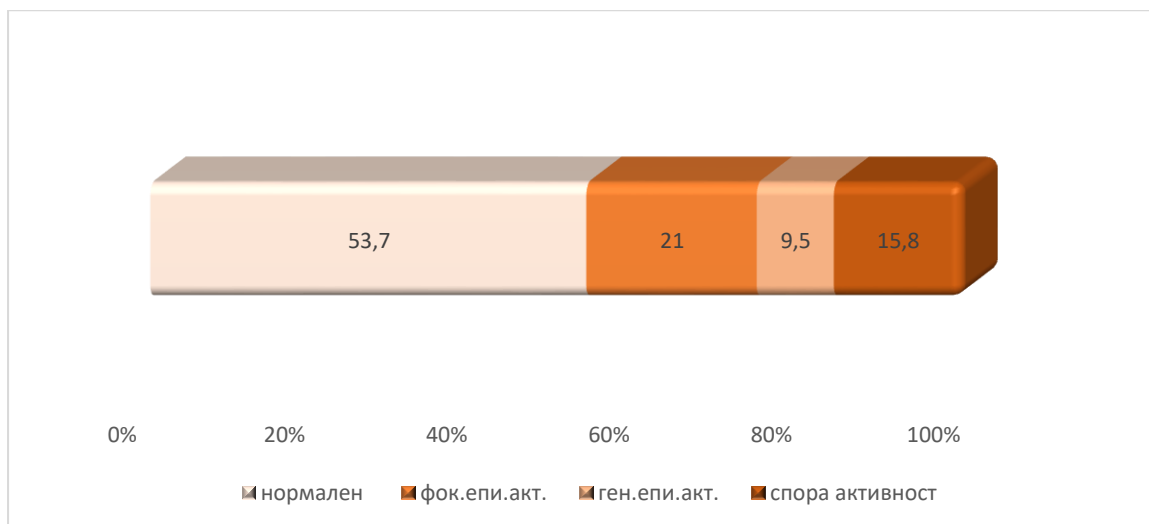
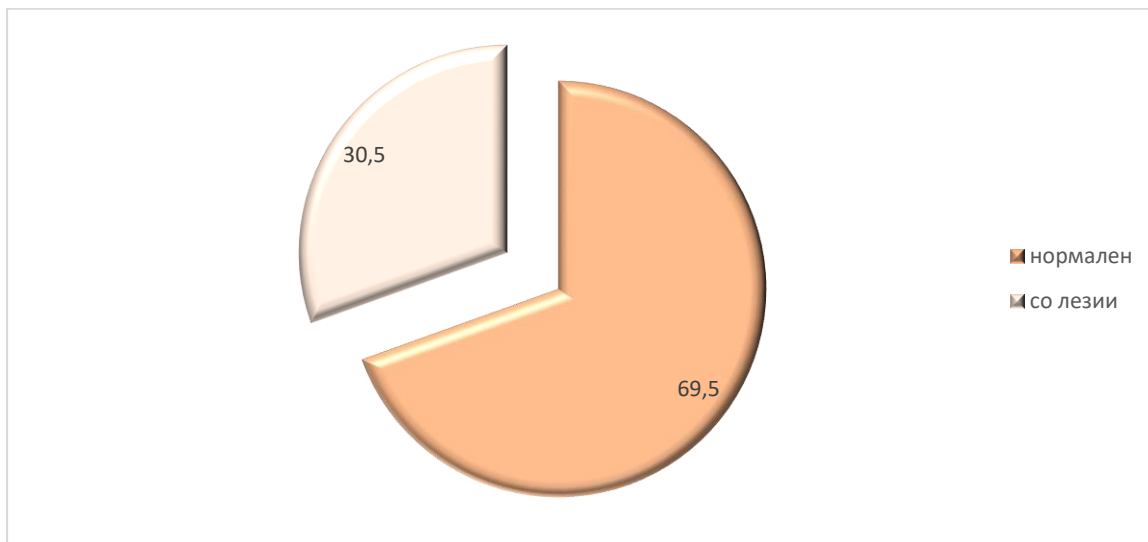


График 26в Приказ на MRI наоди



Кај половина (50.5%) од пациентите со епилепсија се регистрираат фокални напади, потоа следат фокалните со секундарна генерализација (26.3%) и со 23.2% застапени се генерализираните напади. Процентуалната разлика е сигнификантна помеѓу фокалните и двата останати модалитети на напади зар<.05(Difference test, $p=.0006$, $p=.0001$)(табела 26 и график 26а)

Со EEG направено во тек на истражувањето кај повеќе од половина (53.7%) од пациентите со епилепсија се регистрира нормален наод, потоа следи фокална епилептиформна активност (21.0%), спора активност се регистрира кај 15.8% и со 9.5% застапени се наодите на генерализирани епилептиформна активност . Процентуалната разлика е сигнификантна помеѓу нормалните и останати модалитети на наоди зар<.05 (Difference test, $p=.0000$)(табела 26 и график 26б)

Со MRI кај пациентите со епилепсија се регистрира нормален наод (69.5%), и со 30.5% застапени се наодите со лезии . Процентуалната разлика е сигнификантна помеѓу нормалните и останати модалитети на наоди зар<.05 (Difference test, $p=.0000$)(табела 26 и график 26 в)

Кај 46.3% од пациентите со епилепсија се регистрира коморбидитет, а не кај 53.7%, процентуалната разлика е несигнификантна за $p > .05$ (Difference test, $p = .3077$).

Се регистрира статистички сигнификантна асоцијација помеѓу регистрација на коморбидитет и коскената густина за $p < .05$ (16.3813, $df = 1$, $p = .000052$).

Се регистрираше сигнификантно зголемување на однос на шансите за пациенти кои имаат коморбидитет споредени на оние кои немаат, шансата е зголемена скоро за **9 пати** (OR 8.8889 CI95% 2.7708-28.5162).

Од вкупниот присутен коморбидитет кај 50.% се регистрира депресија, потоа следува ХТА со 22.7, со 15.9 % се регистрира присатни интелектуална попреченост и хиперлипидемија, 5.3% амбулаторно зависни, со 9.1% деменција и со 2.3% дијабетес мелитус и паркинсонизам. (табела и график 13).

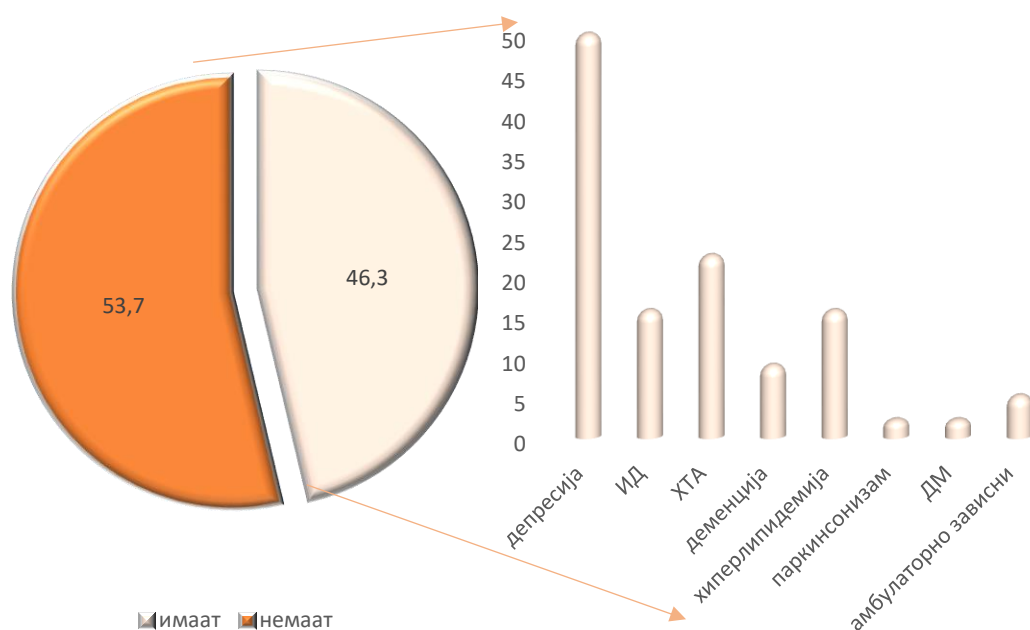
Кај пациентите со епилепсија покрај основната болест се регистрираат и по едно заболување плус чија застапеност е кај 33.7%, две заболувања плус кај 10.5% и три заболувања плус кај 2.%.

Табела 27 Приказ на регистрирани коморбидитет кај пациентите со епилепсија

коморбидитет	број	%
немаат	51	53.7
имаат	44	46.3
Кој коморбидитет		
депресија	22	50.0
интелектуална попреченост	7	15.9
ХТА	10	22.7
алцхајмерова деменција	4	9.1
хиперлипидемија	7	15.9
паркинсонизам	1	2.3
Дијабетес мелитус	1	2.3
Амбулаторно зависни*	5	5.3

* хемипареа после исхемичен мозочен удар 2 ца пацинети, церебрална парализа 2 ца пацинети, ампултација на подколеница еден пациент во склоп на неурофиброматоза

График 27 Приказ на регистрирани коморбидитетот кај пациентите со епилепсија



Кај 46.3% од пациентите со епилепсија се регистрира коморбидитет, а не кај 53.7%, процентуалната разлика е несигнификантна за $p > .05$ (Difference test, $p = .3077$).

Се регистрира статистички сигнификантна асоцијација помеѓу регистрација на коморбидитет и коскената густина за $p < .05$ (16.3813, $df = 1$, $p = .000052$).

Се регистрираше сигнификантно зголемување на однос на шансите за пациенти кои имаат коморбидитет споредени на оние кои немаат, шансата е зголемена скоро за 9 пати (OR 8.8889 CI95% 2.7708-28.5162).

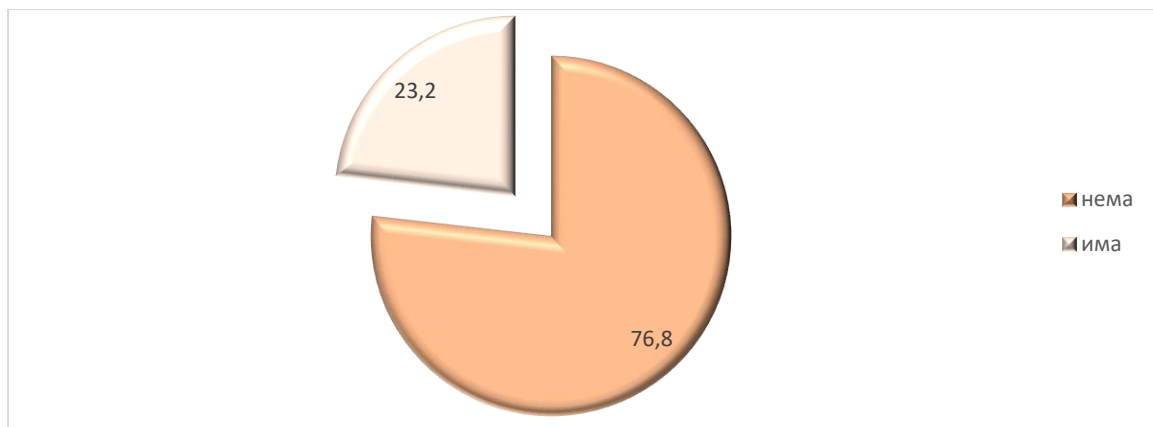
Од вкупниот присутен коморбидитет кај 50.% се регистрира депресија, потоа следува ХТА со 22.7, со 15.9 % се регистрира присатни интелектуална попреченост и хиперлипидемија, 5.3% амбулаторно зависни, со 9.1% деменција и со 2.3% дијабетес мелитус и паркинсонизам.(табела и график 13).

Кај пациентите со епилепсија покрај основната болест се регистрираат и по едно заболување плус чија застапеност е кај 33.7%, две заболувања плус кај 10.5% и три заболувања плус кај 2.%.

Табела 28 Приказ на преваленцата на депресијата кај регистрираните коморбидитети кај пациентите со епилепсија

депресија	број	%
нема	73	76.8
има	22	23.2

График 28 Приказ на преваленцата на депресијата од регистрираните коморбидитети кај пациентите со епилепсија



Депресијата е присутна кај 23.2% од вкупниот број на пациенти со епилепсија (табела и график 28).

Сите 22 пациенти со депресија примаа антидепресиви од групата на SSRI

Се регистрира статистички сигнификантна асоцијација помеѓу регистрација на депресијата од присутните коморбидитети и намалена коскената густина за $p < .05$ (5.72222, $df=1$, $p=.016752$).

Се регистрираше сигнификантно зголемен ризик фактор за регистрација на намалена коскена густина кај пациентите со епилепсија и депресија кои земаат соодветна атидепресивна терапија, шансата е зголемена за пет и пол пати (OR 5.5319 CI95% 1.1973-25.5596).

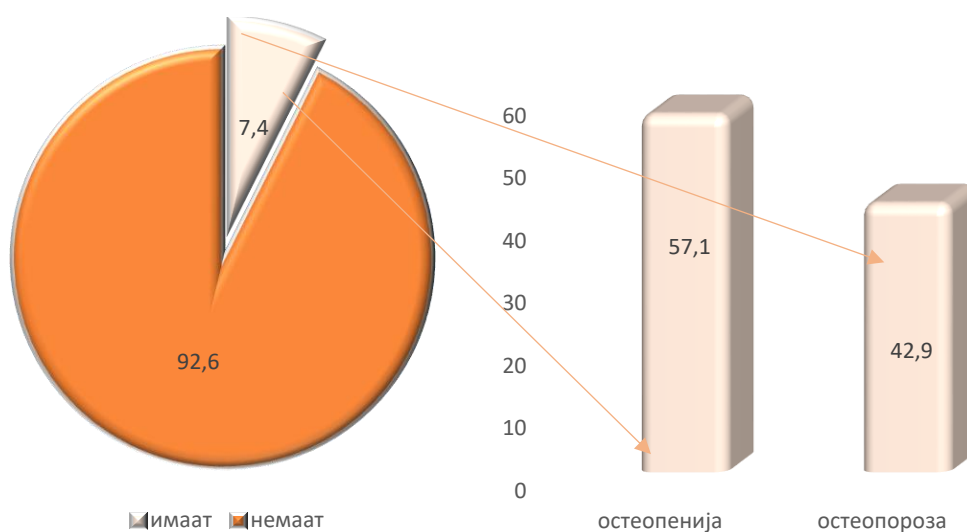
Не се регистрираше сигнификантно зголемување на однос на шансите за пациенти кај кои се регистрира ХТА, паркинсонизам, хиперлипидемија, дијабетес мелитус, деменција, интелектуална попреченост споредени на оние кои не се регистрира.

Кај 5 пациенти кои се амбулаторно зависни кај сите се регистрира намалена коскена густина.

Табела 29 Приказ на преваленцата на откриени компресивни фрактури со помош на VFA

VFA/ компресивни фрактури	број	%	Намалена коскена густина	број	%
нема	88	92.6			
има	7	7.4	остеопенија	4	57.1
			остеопороза	3	42.9

График 29 Приказ на преваленцата на откриени компресивни фрактури со помош на VFA

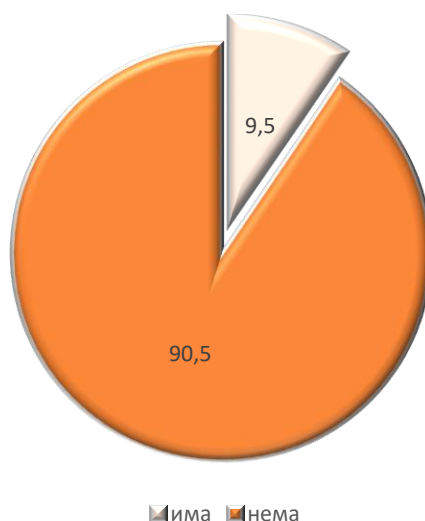


Со помош на VFA (vertebral fracture assesment) во текот на истражувањето откриени се 7 (7.4%) компресивни фрактури, кај сите нив се регистрира намалена коскена густина, од кои остеопенија кај 57.1% и 42.9% остеопороза. (табела и график 29)

Табела 30 Приказ на преваленцата на фрактури во минатото

Историјат за фрактури	број	%
нема	86	90.5
има	9	9.5

График 30 Приказ на преваленцата на фрактури во минатото

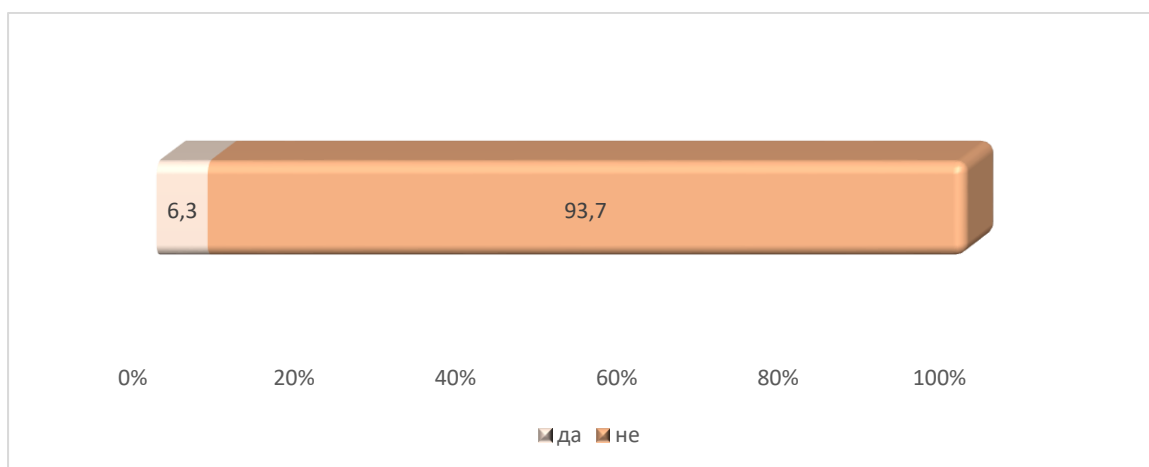


Преваленцата на минати фрактури изнесува 9.5% (табела и график 30)

Табела 31 Дистрибуција на пациентите со епилепсија според физичката активност

Физичка активност		
	број	%
неактивни	89	93.7
активни	6	6.3

График 31 Дистрибуција на пациентите со епилепсија според физичката активност



93.7% од пациентите се физички неактивни, и 6.3% активни. Од активните ниско активни се 4.2% и умерено активни се 2.1% (табела и график 31).

Не се регистрира статистички сигнификантна поврзаност помеѓу физичката активност и коскената густина за $p > .05$ (Pearson Chi-square: Chi-square: .045898, $df=1$, $p=.830361$).

21.1% од пациентите со епилепсија пушат, а 78.9% не пушат, процентуалната разлика меѓу оние кои непушат и оние кои пушат е сигнификантна за $p < .05$ (Difference test, $p=.0000$) (табела 32 и график 32a).

Табела 32 Дистрибуција на пациентите со епилепсија според навиката на пушење и вкупни „пак,, години

пуши	број	%
не	75	78.9
да	20	21.1
„пак,, години/ Pack-years		
Pack-years: <10	4	20.0
Pack-years: 10–20	10	50.0
Pack-years: 21–30	6	30.0

График 32а Графички приказ на дистрибуција на пациентите со епилепсија според навиката на пушење

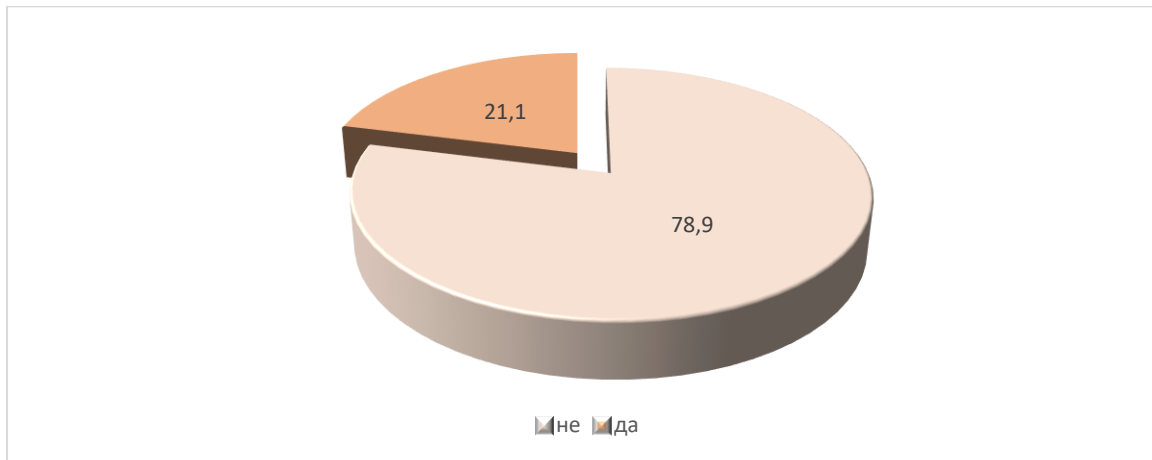
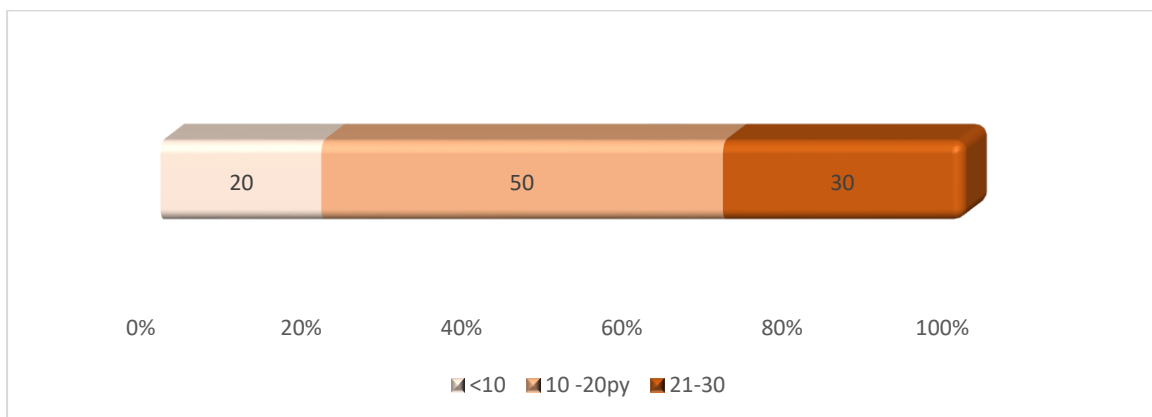


График 32 б Графички приказ на дистрибуција на пациентите со епилепсија според вкупни пак години/ **Pack-years**



Временската експозиција на пушење т.е. вкупното количество на пушење во текот на животот на поединецот/пациентот со епилепсија , изразено во „пак,, години, кај половина од пациентите со епилепсија (оние кои пушат) изнесува пушење 10 до 20 „пак,,-година (табела 32 и график 32б).

Не се регистрира статистички сигнификантна поврзаност помеѓу пушењето цигари и коскената густина за $p > .05$ (Pearson Chi-square: 1.09382, $df=1$, $p=.295627$).

Не се регистрира статистички сигнификантна поврзаност помеѓу вкупни пак години/ Pack-years и коскената густина за $p > .05$ (Pearson Chi-square: Chi-square: 3.75000, $df=2$, $p=.153355$).

Алкохол не консумираат (освен тројца мажи кои пријави пиење на алкохол од 1-2 пива на ден).

Од ВМІ групите најмногу е застапена нормалната тежина 33.7% кај пациентите со епилепсија, потоа следи со 31.6% застапеност на прекумерна тежина, со 30.5% застапена е обесноста и со 4.2% подхранетоста, процентуалните разлики се не сигнификантни за $p > .05$ (табела и график 33)

Не се регистрира статистички сигнификантна поврзаност помеѓу ВМІ групите и коскената густина за $p > .05$ (Pearson Chi-square: 1.92927, $df=3$, $p=.587215$).

Табела 33 Дистрибуција на пациентите со епилепсија според ВМІ групите

ВМІ групи	број	%
<18.5-подхранети	4	4.2
18.5- 24.9-нормална тежина	32	33.7
25-29.9- прекумерна тежина	30	31.6
>30 обесност	29	30.5

График 33 Дистрибуција на пациентите со епилепсија според ВМІ групите

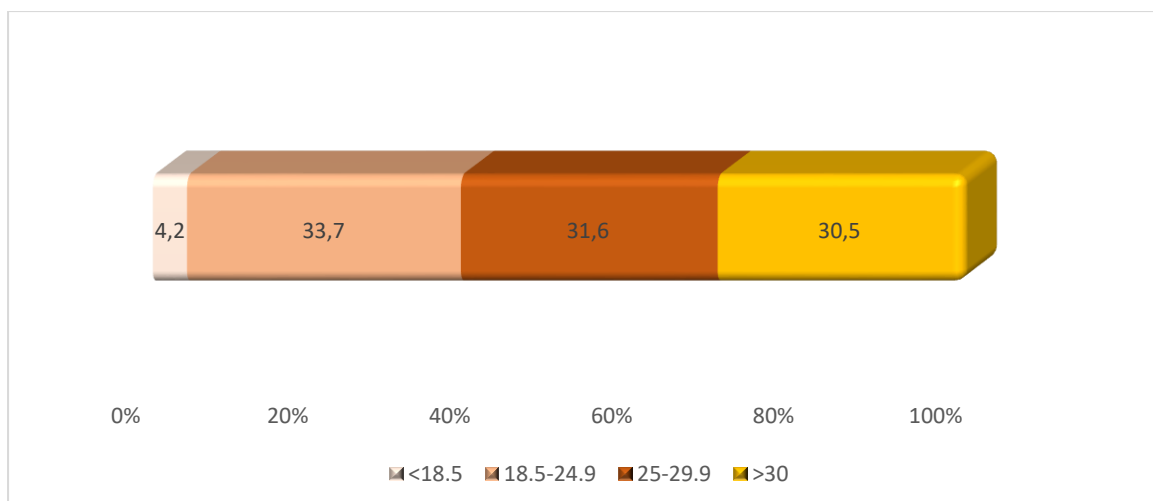


График 34а Дистрибуција Т-скорот наспроти БМИ кај пациентите со епилепсија.

График 34а1 –Т-скор на врат на фемур наспроти БМИ кај пациентите со епилепсија.

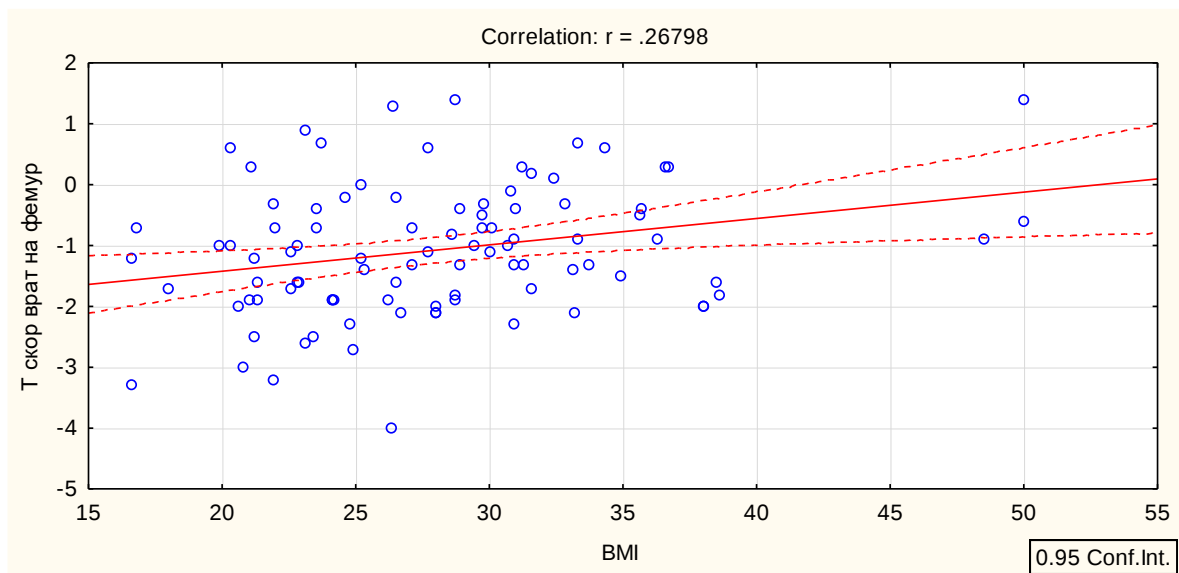
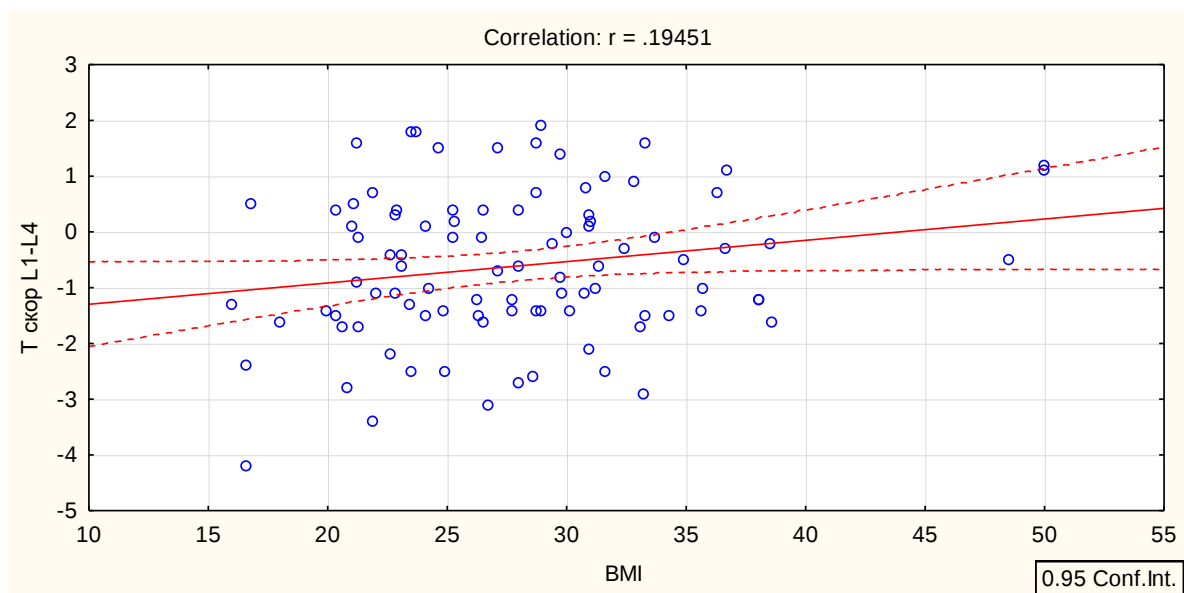


График 34а2 –Т-скор на Т-скор на L1-L4 наспроти БМИ кај пациентите со епилепсија.



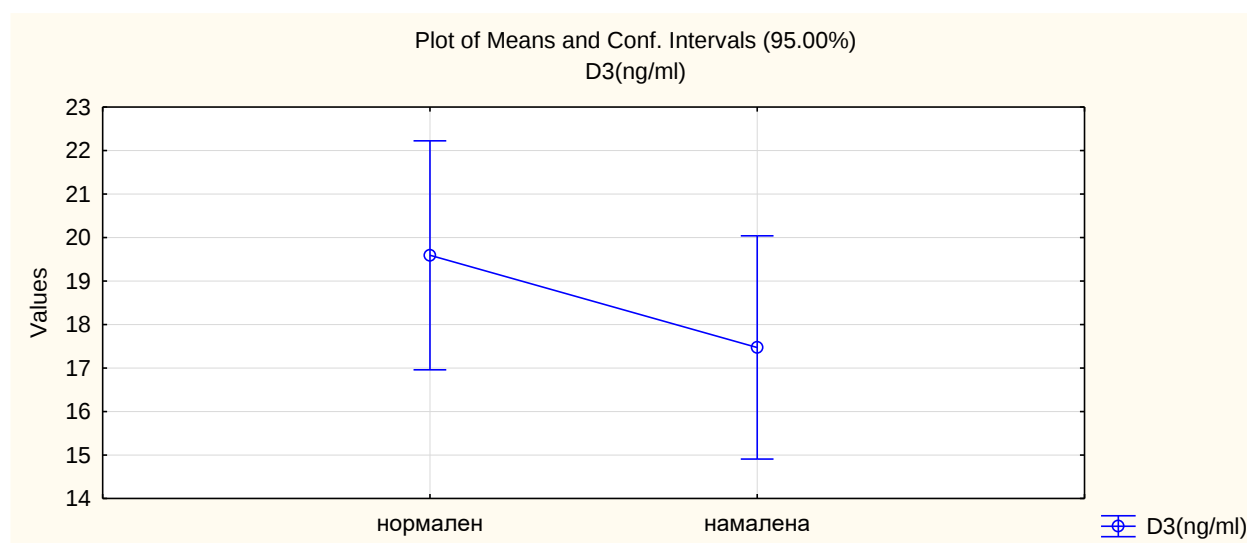
Т-скорот сигнификантно прогресивно расте со пораст на БМИ кај пациентите со епилепсија. Т-скор на врат на фемур е во позитивна директна сигнификантна умерена корелација со БМИ ($r=.32680$, $p=.009$) (график 34a1).

Т-скор на L1-L4 е во позитивна директна несигнификантна слаба корелација со БМИ ($r=.1945$, $p=.059$). (график 34a2).

Табела 35 Приказ на просечните вредности на D3 ng/ml

Коскена густина	D3 ng/ml				
	просек	број	Стд.Дев.	минимум	максимум
уредна	19.6	28	6.79044	10.4	37.8
намалена	17.5	67	10.52602	2.2	52.5

График 35 Приказ на просечните вредности на D3 ng/ml



Просечната вредност на витамин Д3 кај пациентите со епилепсија со уреден наод на коскената густина изнесува 19.6 ± 6.8 ng/mL, во распон од 10.4 до 37.8ng/mL. Кај пациентите кај кои се регистрира намалена коскена густина вредноста на витамин Д3 изнесува 17.5 ± 10.5 ng/mL, и е пониска од референтната вредност за умерен дефицит на витамин Д (>20 ng/mL), во распон од 2.2 до 52.8 ng/mL. (табела и график 34). Разликата која се регистрира помеѓу просечните вредности на витамин Д3 помеѓу двете групи е несигнификантен за $p>.05$ (t-test, p 0.328782).

Застапеноста на намалени вредности на ДЗ под 20 ng/mL се регистрира кај 65.3% од пациентите со епилепсија. Кај 15.8% од пациентите со епилепсија и уреден наод на коскената густина се регистрираат намалени вредности на ДЗ под 20 ng/mL , а кај 49.5% се регистрира намалени вредности на ДЗ под 20 ng/mL кај пациентите со епилепсија со намалена коскена густина .

Тежок дефицит <10 ng/mL на вит. ДЗ се регистрира кај 14 пациенти со епилепсија, сите пациенти се во групата со намалена коскена густина.

Умерен дефицит 10 - 19ng/mL на вит. ДЗ се регистрира кај 33 (68.75%) пациенти со епилепсија со намалена коскена густина, а 15(31.25%) пациенти се регистрираат кај пациентите со епилепсија кои имаат уреден наод на коскена густина . Процентуалната разлика која се регистрира е сигнификантна за $p < .05$ (Difference test, $p = .0260$)

Инсуфициенција 20 - 29ng/mL(недостаток) на вит. ДЗ се регистрира кај 12 (54.6%) пациенти со епилепсија со намалена коскена густина, а 10 (45.4) пациенти се со уреден наод на вит. ДЗ. Процентуалната разлика која се регистрира е несигнификантна за $p > .05$ (Difference test, $p = .6674$)

Уреден наод на вит. ДЗ(над 30 ng/mL) се регистрира кај 8 (72.7%) пациенти со епилепсија со намалена коскена густина, а 3(27.3%) пациенти се регистрираат кај пациентите со епилепсија кои имаат уреден наод на коскена густина . Процентуалната разлика која се регистрира е несигнификантна за $p > .05$ (Difference test, $p = .2743$)(табела и график 36)

Дефицит на вит. ДЗ(под 20 ng/mL) и намалена коскена густина се регистрира кај 47 (49.5%) од вкупниот број на пациенти со епилепсија .Не се регистрира поврзаност помеѓу дефицит на вит. ДЗ и регистрацијата на намалена коскена густина кај пациентите со епилепсија за $p > .05$ 5(Pearson Chi-square: 2.3939, $df = 1$, $p = .121809$).

Табела 36 Приказ според коскена густина и нивото вит. ДЗ

Коскена густина Ниво на вит. ДЗ*	Уреден наод		намалена		вкупно
	број	%	број	%	
<10	0		14	100.0	14
10-19	15	31.25	33	68.75	48
20-29	10	45.4	12	54.6	22
>30	3	27.3	8	72.7	11
вкупно	28		67		95

*<10 тежок недостаток
10-19 умерен недостаток
20-29 недостаток
>30 уреден наод

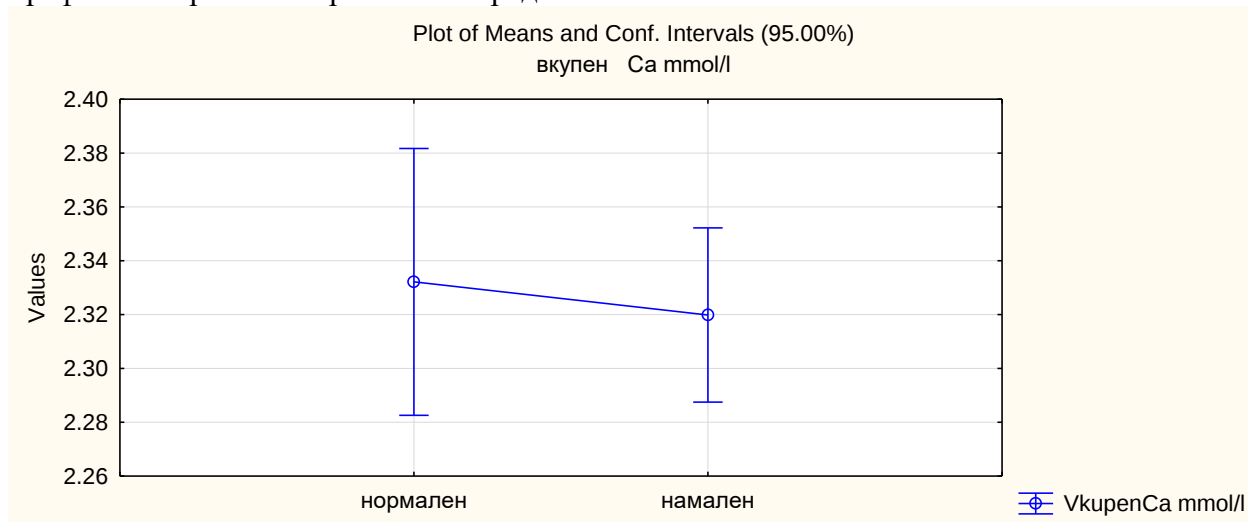
График 36 Приказ според коскена густина и нивото вит. Д3



Табела 37 Приказ на просечните вредности на Са mmol/l

Коскена густина	Са mmol/l				
	просек	број	Стд.Дев.	минимум	максимум
уредна	2.3	28	0.127812	2.0	2.6
намалена	2.3	66	0.131646	2.0	2.6

График 37 Приказ на просечните вредности на Са mmol/l



Просечната вредност на вкупен Са кај пациентите со епилепсија со уреден наод на коскената густина изнесува 2.3 ± 0.12 mmol/l, во распон од 2.0 до 2.6 mmol/l . Кај пациентите кај кои се регистрира намалена коскена густина просечната вредноста на

вкупен Са е идентична изнесува $2.3 \pm 0.13 \text{ mmol/l}$, во распон од 2.0 до 2.6 mmol/l. Просечните вредности на вкупниот Са во двете групи се во граница на референтните вредности (2,14 - 2,53 mmol/l). Само кај 2 пациентки се регистрира калциум 2,0 mmol/l. (табела и график 37).

Табела 38 Приказ на Мултиваријантна логистичка анализа на ризик фактори за намалена коскена густина кај пациентите со епилепсија

		B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
								Lower	Upper
Step 1 ^a	пол(женски1)	1,320	,596	4,906	1	,027	3,744	1,164	12,041
	возраст(>50)	,939	,685	1,882	1	,170	2,558	,668	9,788
	мултитерапија	2,060	,603	11,683	1	,001	7,846	2,408	25,564
	коморбидитет(има)	1,854	,893	4,312	1	,038	6,384	1,110	36,729
	Депресија(има)	-,303	1,129	,072	1	,788	,738	,081	6,756
	Constant	-1,845	1,263	2,135	1	,144	,158		

a. Variable(s) entered on step 1/ во однос на : пол-машки, возраст <50, монотерапија, коморбидитет нема, депресија нема.

Во Мултиваријантна логистичка анализа се внесени ризик фактори кои се сигнификантни со униваријантната метода и со кои правиме проценка (се предиктори) кај пациентите со епилепсија во настанувањето т.е. намалување на коскената густина.

Со мултипната анализа се потврди полот(женскиот), политерапија и коморбидитетот за статистички ризик фактори кои во испитуваната група (пациенти со епилепсија) ја проценуваат шансата(се предиктори) за намалување на коскената густина ($p=0.027$, $p=0.001$ и $p=0.038$)(табела 38) .

6.0 Дискусија

Во рамките на оваа студија, главните цели беа насочени кон детално проучување на преваленцата и инциденцата на епилепсија во Република Северна Македонија за периодот 2014-2019 преку податоци од националната здравствена платформа. Првенствено, беше поставена цел да се определи вкупната преваленца и пет годишната инциденца на епилепсија, со анализа на податоците според возраст и пол. Во оваа смисла, беше од особено значење да се разгледаат трендовите на ново дијагностицирани случаи на епилепсија, со фокус на возрастните групи од 20-49 години и над 50 години. Дополнително, оваа студија имаше за цел да ги истражи ризик-факторите и коморбидитетите поврзани со ново дијагностицирана епилепсија како и меѓусебните врски на поврзаност со епилепсијата. Пациентите со епилепсија се по подложни на падови а со тоа и на коскени фрактури. Коскено здравје е битно за овие пациенти дополнително што се изложени на хронична антиепилептична терапија која преку резултатен механизам може да доведе до намалување на коскената маса. Со тоа, една од нашите цели беше да се определи преваленцата на остеопороза кај пациенти со епилепсија за периодот од 2014 до 2019 година, врз основа на податоци од националната здравствена платформа. Оваа анализа овозможи попрецизна слика за можните корелации помеѓу епилепсијата и остеопорозата, како и нивната поврзаност со други коморбидитети и ризик фактори. Но не ни обезбеди податоци за застапеноста на остеопенија. За да се добие уште по прецизна слика наша цел беше преку DXA скен да се процени застапеноста на остеопенија и остеопороза кај пациенти експонирани на хронична АЕТ. Ова дополнително го зајакна нашето разбирање за ризик факторите што влијаат на коскено здравје кај пациентите со епилепсија. Паралелно, беа измерени и вредностите на витаминот Д и калциумот, кои играат клучна улога во метаболизмот на коските. Иако литературата за поврзаноста помеѓу епилепсијата, АЕТ и коскено здравје е достапна повеќе од пет децении, управувањето со коскено здравје останува нејасно, не постојат интернационални препораки. Наша крајна цел беше креирање на препораки за проценка на ризик од фрактури кај пациенти со епилепсија кои користат хронична АЕТ, се со цел да се подобри квалитетата на животот кај пациентите со епилепсија.

Како што веќе споменав инциденцата и преваленцата на епилепсија ги пресметуваме врз основа на податоците на националната здравствена платформа која опфаќа евиденција за сите пациенти во земја со универзална здравствена заштита. За да се подобри дијагностичката точност на епилепсијата, ги разгледавме само оние случаи каде ICD-10 дијагностичкиот код се совпаѓа со соодветно пропишаниот антиепилептик. Во студијата на Velinov G (134) базирана на национална здравствена платформа која ја анализира кореспонденцијата на ICD-10 шифра помеѓу дијагнозата на упатувачот и резултатот од прегледот на специјалистот за невролошки болести, утврдено е само 50% преклопување на ICD кодови . Освен тоа, мал процент од епилепсиите може да се занемарат затоа што антиепилептичната терапија се зема редовно, а не повремено. Единствено во случај на самолимитирачка епилепсија како што е Роландична епилепсија.

- Наша цел беше да се пресмета преваленцата на епилепсија во период од 2014-2019.

Период преваленца, односно стапката на застапеност на лица во нашата земја кај кои е дијагностициран епилепсија за периодот 2014-2019 година изнесува 7,3 на 1.000 жители. Во периодот 2014-2019 година во РС Македонија се регистрирани вкупно 15119 лица со дијагноза епилепсија. Од нив 6976 лица се жени, што претставува 46.2% од вкупниот број, а 53.8% (8136) се од машкиот пол. Според статистичката анализа се регистрира сигнификантна разлика помеѓу половите со епилепсија, во корист на машкиот пол. Неколку европски земји ги истражувале епидемиолошките карактеристики вклучително и преваленца на епилепсија.

Christensen J и соработниците (22) пресметале дека преваленцата на епилепсија во Данска е 0,6% за пет години (со варијации во однос на пол и возраст 0.4 и 0.8%) , што значи 6 на 1.000 луѓе и е малку пониска од преваленцијата во нашата земја.

Syvertsen M и соработниците (156) пресметале дека преваленцата на епилепсија во Норвешка е 0.65% што значи 6,5 на 1.000 луѓе и е исто така малку пониска од преваленцата во нашата земја.

Giussani G и соработниците (7) пресметале дека преваленцата на епилепсија во северна Италија е 4.57 на 1.000 и е пониска од преваленцата во Р.С Македонија.

Giussani G и соработниците (6) пресметале дека преваленцата на епилепсија на територијата на цела Италија е 7.9 на 1.000 е малку повисока од преваленцата во нашата земја.

Coste J и соработниците (157) пресметале дека преваленцата во Франција 10.2 на 1.000 и е повисока од преваленцата во Македонија (7.3 на 1.000).

Од европските земји можеме да кажеме дека преваленцата на нашата земја најблиску се совпадна со преваленцата на епилепсија во Данска, Норвешка и Италија.

Од регионот две студии ја истражувале епидемиологија на епилепсија Bielen I и соработниците (20) ја пресметале дека преваленцата на епилепсија во Хрватска изнесува 4.9 на 1.000 што е доста помала од нашата преваленца.

Stranjalis G и соработниците (21) ја пресметале преваленцата во Грција 2.261 на 1.000 што е доста помала од преваленцата во нашата земја. Овие две студии сепак директно не се споредливи со нашата, поради различни методи и помали популации.

- Една од целите беше да ја пресметаме просечната инциденца на епилепсија.

Помеѓу 2015 и 2019 година просечната инциденца на епилепсија е 67.07 на 100.000, со нагорна тенденција со текот на времето, и благ пад во 2019 година. Инциденцата на епилепсија во С. Македонија беше слична со средната инциденца проценета со неодамнешна мета-анализа (67.7/100.000/год.) од Fiest КМ (3)и соработници, и повисока отколку што беше проценето со претходна мета-анализа (50,4/100,000/година) од Ngugi АК и соработниците(19). Нашите наоди за инциденца на епилепсија се во согласност со европска студија од Данска 68.8 на 100,000, но не се во согласност со Исланд и Италија. Во Македонија инциденцата е 67,070 на 100,000 што е двојно повисока во споредба со Исланд 33.3 на 100,000 објавена од Olafsson E(10)и соработници, и двојно повисока со Италија 33.5 на 100,000(Giussani G)(6)

- Цел беше да се процени инциденца и преваленца специфична по возраст.

Нашите резултати покажуваат дека инциденцата специфична по возраст е висока во детството и адолесценцијата, константна (и ниска) во млада адултна возраст и постепено расте во секоја наредна возрасна група по 50-годишна возраст. Највисока инциденца е регистрирана кај групата 70-79 години. Наодите се во согласност со студијата од Канада (158) и со студијата од Данска.(22)

Отсуството на типичен врв (пик) во првата година од животот потоа со голем пад опишан во претходните епидемиолошки студии од Минесота и Исланд (9,10), може да се објасни со дијагностичка несигурност и одложено поставување на дефинитивна дијагноза додека не се појават повеќекратни напади. Алтернативно, некои епилептични напади во текот на првата година од животот можеби се шифрирани како фебрилни напади, што резултира со ефект на намалување на инциденцата; и обратно (иако помалку

веројатно) можеби некои фебрилни напади кај мали деца биле кодирани како епилептични напади, со ефект на зголемување на инциденцата. Можно објаснување за високата инциденца на епилепсија во текот на детството и адолесценцијата може да бидат почеток на идиопатски/генетски епилептични синдроми (детска и јувенилна абсансна и јувенилна миоклонична епилепсија) и темпорална лобусна епилепсија во оваа возраст. Сепак, инциденцата во тие групи има тенденција постепено да се намалува од 2015 до 2019 година. Напротив, инциденцата на епилепсија во периодот на студијата постепено се зголемува кај популацијата над 50-годишна возраст, што може објасни порастот на вкупната инциденца. Предвидливо, најдовме и повисоко преваленца на епилепсија кај постарите возрасни групи, слично на неодамнешната студија од Норвешка(156). Зголемената инциденца на епилепсија кај постарите може да се објаснат со подолг животен век и пораст на бројот на заболувања поврзани со возраста и со стареење кои имаат епилептогени потенцијал. Ова е докажано и од Ip Q и соработници (159) дека епилепсијата е значителна невролошка болест кај постојаните корисници на Medicare(здравствен осигурувачки програм во САД) на возраст од 65 години и повеќе, и најчести се цереброваскуларните и психијатриските коморбидитети.

А исто така е докажано и од страна на Beghi E(160) кој нотира дека зголемената инциденца на напади и епилепсија кај постарите може да се припише на зголемувањето на причини кои предизвикуваат епилепсија поврзани со стареењето и состојбите поврзани со староста(алцхајмерова деменција и мозочен удар).

Најчеста причина за епилепсија кај постарите лица е мозочен удар, од кој апсолутниот број на заболени, или оние кои останале инвалиди, се зголемил низ целиот свет во последните децении (161). Вреди да се забележи, стандардизираната старосна преваленца на хипертензија, што се чини дека е независен фактор на ризик за развој епилепсијата (148), е повисока во земјите со среден приход (каде Северна Македонија припаѓа) во споредба со земјите со високи приходи (162)

- Една од поставените цели беше да се процени инциденцата и преваленца по пол

Најдовме статистички значајна повисока инциденца и период преваленца на епилепсија кај мажите во споредба со жените, на 1.2 мажи се регистрира една жена, сооднос постојано е 1.2:1. Слични варијации по пол се констатирани и во други студии во различни земји како што е Финска, Хрватска и Данска (8, 20, 22) со ширење на родовата разлика по четвртата деценија(158), а најголемо проширување е забележано кај најстарите возрасни групи (9). Додека идиопатските генерализирани епилепсии (со

типичен почеток во детството и адолесценцијата) се почести кај жени во првите години од животот, подоцна инциденцата за двата пола се изедначува и остануваат слични до 45-тата година, кога се појавува преовладување на мажите, што е во согласност со поголемите ризици за епилепсија со лезионелна епилепсија кај постарите мажи. Ова е опишано во трудовите на Kishk N(163), McHugh JC(164), Christensen J и соработници(165). Слично, разликите помеѓу пол забележани во нашето истражување најверојатно се резултат на фактот дека честите причини за епилепсија во подоцнежниот живот, како што се трауматски повреди на мозокот и исхемичен мозочен удар, имаат поголема инциденца кај мажите отколку кај жените е согласно со трудовите на Feigin VL во 2017(161) и Nguyen R(166). Покрај тоа, нашата земја има една од највисоките стапки на изгубени години поради попреченост поврзани со мозочен удар кај мажи која се совпаѓа со истражувањето на Feigin VL во 2015 г. (167)

- Следна цел беше да се одреди инциденцата на различни ризик фактори поврзани со ново дијагностицирана епилепсија кај возрастни групи 20-49 и над 50 години во Р. Северна Македонија

Според досегашната литература, ова е најголемата студија која ја проценува распространетоста на различни ризик фактори поврзани со новорегистрирана епилепсија кај пациенти со епилепсија. Јачината на нашата студија е тоа што е базирана на популација и ги вклучи ново настанати случаи на годишно ниво со епилепсија во Северна Македонија во текот на пет години. Дополнително во нашата држава сите пациенти со епилепсија се лекуваат кај невролози, може да претпоставиме дека степенот на погрешна дијагноза на епилепсија е незначителен. Идентификацијата на причините и ризик факторите за епилепсија не е толку едноставна како што може да изгледа на почетокот. Прво ќе ги дискутираме ризик факторите за ново дијагностицирана епилепсија после 50 години.

Основните механизми се сложени и може да вклучуваат генетска предиспозиција и повеќе фактори на ризик и придружни состојби. (144 ,168 ,169) Ова е потврдено од страна на Liu S и соработници (144) и ги навеле дека најчести етиологии на епилепсија со доцен почеток се цереброваскуларни болести, примарни невродегенеративни нарушувања, интрацеребрални тумори и трауматски повреди на мозок. Дополнително, акутниот симптоматски напад не може да се нарече епилепсија, бидејќи обично се манифестира како честа симптом на метаболички или токсични фактори кај постарите лица.

Исто и Balestrini S(168) ги наведува невродегенеративните болести посебно поради нивната растечка важност во епилепсијата. Овие категории не се исклучуваат една со друга, и многу етиологии можат да спаѓаат во повеќе од една категорија. Всушност, генетските фактори веројатно влијаат на различен степен во ризикот од напади кај сите луѓе со епилепсија.

И во нашето истражување откривме ризик фактори во групата над 50 години за ново дијагностицирана епилепсија се исхемичен мозочен удар 23,93%, мозочни неоплазми 14,2%, хеморагичен удар 8,03%, деменција 7,63%, трауматски повреди 2,81%, метаболни 3,62%итн. Откривме дополнителни фактори на ризик кај 10-15 % од пациентите со мозочен удар, неоплазма и трауматски повреди на мозокот. Понекогаш, идентификацијата на предизвикувачките фактори не е јасна и можеби сме пропуштиле етиологии кои би станале очигледни години по поставувањето на дијагнозата на епилепсија. Неколку пациенти во нашата група развија деменција во рок од 3 години од првиот код поврзан со епилепсија и можно е недијагностицираната деменција да претходела на епилепсија со доцен почеток. Конечно, населението во Северна Македонија е бела раса и наодите не може да се генерализираат на расно различни популации, бидејќи некои ризик може да се разликуваат врз основа на расата на субјектот. (32,143)

Во согласност со литературата, откривме дека нашите резултати на најчести ризик фактори се согласни со останати автори, некои од нив испитувале ризик фактори во суб-групи. Најголема сличност постои во испитуваната група на de Assis TR и соработници(36)во ретроспективна, пресечна студија на пациенти кои последователно биле хоспитализирани поради различни невролошки нарушувања, во медицински центар во Бразил. Најчестата етиологија била исхемичен мозочен удар (36.7%), следувани од неоплазми (13.3%), хеморагичен удар (11.7%), деменции (11.4%) и метаболни нарушувања (5.5%).

Тапака А и соработниците (34) при идентификување на карактеристиките на епилепсијата кај пациенти во Јапонија, преку електронски медицински записи од последните 6 години, етиолошка дијагноза била можно да се постави кај близу 50% од пациентите, вклучувајќи ги најчестите оние со цереброваскуларни болести 17%, инфламаторни заболувања 9%, деменција 7%, мозочни тумори 5%, трауматски лезии 2% Во нашата испитувана група мозочочна неоплазма беа по застапени, а по не застапени инфламаторни заболувања.

Tabatabaei SS (37) во Иран кај пациенти со епилепсија со доцен почеток не беше утврдена причина кај 38%, а најчесто забележаните фактори беа цереброваскуларни болести, кои сочинуваа 24%.

Хипертензијата и дијабетесот, кои се чести кај пациентите со церебро-васкуларна болест, може дополнително да влијаат и да ја модулираат епилептогенезата по мозочен удар(170) Покрај тоа, може да има дополнителен ефект на цереброваскуларната болест и деменција по мозочен удар во подоцнежниот развој на епилепсија нотирано од Pugh MJ и соработници(32). Неоплазмата беше вториот најзастапен фактор на ризик, во согласност со de Assis и соработници 13,3% (36). Деменцијата беше поврзана со 11.4% во испитувана група пациенти на de Assis и соработници (36) и 7% пријавени од Tanaka A и соработници (34) што е согласно со нашиот резултат.

Во согласност со студија од Јапонија (34), трауматските повреди на мозокот сочинуваат 3% од епилепсијата, согласно со нашите резултати. Ова е значително пониско од она што беше проценето во Русија (трауматската повреда на мозокот сочинуваше 27% од случаите со фокална епилепсија). (29) Несовпаѓањето може да се должи на варијации во проучуваните популации. Guekht et al. (29) испитувале ново дијагностицирана епилепсија кај постари тинејџери и возрасни. Процентот на пациенти со епилепсија по трауматска повреда на мозокот може да биде исто така под влијание на специфичната инциденца и преваленцата на траума на мозокот во земјата (171).

Инфективната етиологија претставува само мал дел од новодијагностицирана епилепсија во нашата група. Географската локација е важна во овој пример бидејќи паразитските состојби како маларија, невроцистицеркоза и онхоцерцијаза се меѓу вообичаените фактори на ризик за епилепсија во различни географски региони како на пример рурална населба во Хондурас и Латинска Америка со Кариби (11,13,172)

Конечно, забележавме висока преваленца на хипертензија и дијабетес во нашата група. Доказите за поврзаноста на васкуларните фактори на ризик и епилепсијата со доцен почеток се неконзистентни. Утврдено е дека хипертензијата е независен фактор на ризик за развој на епилепсија. (143,148). Спротивно, во друга студија, хипертензијата не беше поврзана со поголеми шанси за новонастанување на епилепсија. (32) Дијабетесот беше поврзан со епилепсија со доцен почеток и покажа значително поголем ефект кај црните поединци отколку кај белите лица во студијата ARIC (143)

Што се однесува на ризик факторите на епилепсија кај возрасна група од 20-49 години Идентификувавме веќе постоечки фактори на ризик за епилепсија кај помалку од половина од пациентите. Нај чести ризик фактори беа следниве кај 8.12% се регистрира

мозочна неоплазма, потоа следува со 6.88% интелектуална попреченост, потоа со 6.43% генетска етиологија (ИГЕ), со 5.15% застапен е исхемичниот мозочен удар, со 3.91% трауматски мозочни повреди, зависност од алкохол 3,37, зависност од супстанции 1,68 и т.н. Со непозната етиологија се регистрираат 58.61% од ново регистрираните пациенти со епилепсија. Недостаток на некој значаен фактор на ризик кај поголемиот дел од пациентите не е неочекуван; клиничкиот профил на пациенти со фактори на ризик и коморбидитети на епилепсија зависи од возраста на почетокот на епилепсијата: помладите адулти имаат помалку претходни ризик фактори и коморбидитети од постарите лица. (35,173,174)

Неверојатно 6,43% во нашата група имале идиопатска генерализирана епилепсија. Иако синдромите на ИГЕ често се зависни од возраста и повеќето од нив се појавуваат во првите две децении во животот, ИГЕ со почеток кај возрасни не е ретка. (175,176,177) Малку колективни студии опишаа дека 13% до 28% од нивните случаи на ИГЕ започнале на возраст 20 години или подоцна. (176,177) Алтернативно, некои возрасни може да имаат суптилни и ретки миоклонични и/или абсанс напади кои поминале незабележано некое време, а дијагнозата на епилепсија не била дијагностицирана до првиот генерализиран тонично клоничен напад. Во согласност со литературата, мозочниот удар и неоплазмата беа од по честите фактори на ризик поврзани со новодијагностицирана епилепсија кај оваа возрасна група. (9, 28, 178) Податоци од ретроспективно кохортната студија покажа дека младите пациенти со исхемичен мозочен удар имале ризик од последователни напади слични на постари пациенти (т.е. исхемичниот мозочен удар кај млади пациенти бил комплициран со доцни напади после прележан мозочен удар кај 9,5% од популацијата во рок од 5 години од следењето). (179) 6% од нашите пациенти имале интелектуална попреченост. Иако интелектуалната попреченост е генерално поврзана со детските епилепсии, препознаено е дека речиси 30% од лицата со тешки пречки во развојот имаат почеток на епилепсија на возраст над 20 години. (180) . За луѓето со Даунов синдром, постои јасно зголемување на преваленцата на епилепсија со возраста. Интелектуална попреченост и епилепсијата можеби имаат заеднички патофизиолошки механизми со повеќе етиологии вклучувајќи генетски нарушувања или перинатални повреди. Слично на другите студии откривме дека процентот на хроничните напади поврзани со злоупотреба на алкохол беа застапени кај младите адулти(28) Значајната полова разлика во нашата група се должи на поголема преваленца на употребата на алкохол кај мажите отколку жените. Исто така е поврзана и зависноста

од недозволен супстанции. Студија покажала дека нападите се придружени со хронична злоупотреба на опијати, дури и кога хероинот бил користен повеќе од една година пред почетокот на нападите (181) Преваленцата на трауматски повреди на мозокот беше споредлива со претходна студија од Обединетото Кралство (28), но значително пониска од онаа опишана во студија од Русија (29) Разликата може да се објасни со инциденцата специфична за земјата и преваленца на траума на главата (29) Инфективните фактори на ризик беа пронајдени само во ограничен број од пациентите во нашата група за разлика од географските региони кои се ендемични за паразитози како маларија, невроцистицеркоза, и онхоцерцијаза. (11,30)

- Цел на студијата беше да се одреди преваленцата на остеопороза кај пациенти со епилепсија во Северна Македонија помеѓу 2014 и 2019 година, и да се одредат останати коморбидитети и ризик фактори за епилепсија и остеопороза.

Вкупната преваленца на остеопороза според податоците од националната здравствена платформа беше 3% на просечна возраст 62,6 години.

Нај чести коморбидитети беа мозочниот удар, депресија, заболувања на тироидна, реуматоиден артритис, церебрална парализа.

Слична преваленца како во нашата студија се среќава и во кохортана студија на Chandrasekaran V (182), а спротивни резултати од нашите се добиени во однос на полот. Употребата на АЕТ била поврзана со пониска минерална густина на коските и полош квалитет на коските, особено кај мажите. Студии во кои се проценуваат коморбидитети за епилепсија и остеопороза не беа најдени во литературатурата.

- Следна цел беше преку DXA скен да се порцени застапеноста на остеопенија/остеопороза кај пациенти со АЕТ, како и да се одредат да се одредат серумски концентрации на Витамин Д и калциум и според овие резултати како и според останати предвидени варијабли да се конструираат препораки за пациентите со епилепсија.

Во студијата беа вклучени 95 испитаници кои ги исполнија инклузионите и ексклузионите критериуми зададени во студијата. Кај 29.5% се регистрираше уредна минерална коскена густина а кај 70.5% се регистрира намалена коскена минерална густина кај 20 % остеопороза а кај 50% остеопенија.

Според досегашната објавена литература преваленцата на намалена минерална косекна густина заедно остеопороза и остеопенија кај пациенти со епилепсија на редовна АЕТ е доста варијабилна во опсег 11 до 80 %. (74-75, 92-99) Нашите резултати се во овој опсег. Според литературата само остеопорозата е застапена од 11 до 31,8% кај пациентите со епилепсија, во норвешка студија кај постменопаузални жени и до 62%.

Преваленцата на остеопороза во нашата студија не отстапуваше од онаа која е досега објавена во литературата и е во блиска согласност со повеќе трудови од литературата (75, 93-94,97) Со анализираните студии имаме слично времетраење, слични возрастни групи и во поголемиот дел од студиите употреба на повеќе видови на АЕТ.

Пониска преваленца од онаа во нашето истражување има во холандската студија на Beerhorst K et al.(98) во 2013г. кој обработувал пациенти со одреден степен на ментална инфериорност и кои биле институционализирани, додека P.M. Dussault et al. (99) во 2021 истражувал мажи ветерани како и од трудот на Lyngstad-Brechman MA et al. (95) која обработувала постменопаузални жени. Од друга страна е повисока од студијата на Baddo, D.R et al. (74)

За остеопенијата нашите резултати беа во согласност со Andress et al во 2002(92), Pack et al., во 2003(93), Beerhorst K et al. во 2013(98), Dussault et al (99). Повисоки резултати добивме од Triantafyllou et al. (96) во 2010 во неговата студија АЕТ е монотерапија и многу има пократко времетраење на употреба АЕТ. Варијабилноста во преваленцата на остеопенија и остеопороза се должи на варијабилноста меѓу испитаниците во горенаведените студии.

Во однос на демографските податоци 38,9% се машки пол останатите женски пол. Во студијата се демонстрираше статистичка сигнификатна поврзаност помеѓу полот и коскената густина, со зголемен ризик за 2,5 пати. Со ова се потврдува и нашата хипотеза дека женскиот пол со епилепсија има зголемен ризик за развој на намалена коскена густина. Се регистрира и статистички сигнификатна поврзаност помеѓу менопауза и коскената густина, со зголемен ризик за 13 пати. Согласно е студијата на Lado et al (94) кои докажал дека кај жените во менопауза ја зголемува шансата за абнормален BMD. Иако различни по методологија Ensrud KE et al (183) докажал дека континуираната употреба на АЕТ кај постменопаузални жени е поврзана со зголемена стапка на губење на BMD 1,7 пати. Исто така и Lyngstad-Brechman MA et al (95) докажале дека постменопаузалните жени со епилепсија кои користат монотерапија со ензимски индуктор, имаат зголемена појава на остеопороза и повисока застапеност на фрактури. Оваа студија имала повеќе контроли од учесници и дополнително интересен факт е што

наодите сугерираат дека оние жени кои инаку би развиле остеопенија имаат дополнително намалување на коскената густина поради употребата на АЕТ, што доведува до развој на остеопороза. Во трудот на Petty SJ et al (184) жени постари од 40 години кои примаат АЕТ имаат значително пониска густина на коските.

Спротивно на ова пријавени се и студии во кои мажите кои примаат АЕТ имаат намалување на минералната густина Address et al.(92) во проспективна студија ја наведуваат младата возраст како еден од клучните ризик фактори за ниска минерална густина на коските (BMD) кај мажи кои примаат АЕТ. Постојат студии во кој полот не бил сигнификатно поврзан со низок BMD, како во трудот на Pack et al (93), Baddoo, D. R. et al (74), Lado et al (94), Beerhost et al. (98)

Во нашата студија беше регистрирана сигнификатна поврзаност помеѓу возраста над и под 50 години и коскената густина. Но после применета мултиваријантна логистичка анализа возраста над 50 години не се добива зависност.

Ова значи дека возраста над 50 години можеби не е независен фактор за намалување на коскената минерална густина, туку е поврзан со други фактори кои исто така влијаат на густината на коските.

Ова е во согласност со студијата на Pack et al(93) кој директно споредува возрасни групи над и под 50 години и не нашол сигнификатна зависност меѓу двете возрасни групи.

Додека пак A Beerhorst K et al (98) пријавил дека од пациентите дијагностицирани со остеопороза или остеопенија, 52% биле помлади од 50 години.

Очекувано е како што луѓето стареат, коскената маса опаѓа. Зголемувањето на возраста во нашата студија беше сигнификатно поврзано со намалување на минерална коскена густина. Докажавме дека Т-скорот сигнификантно прогресивно опаѓа со пораст на возраста на пациентите. Т-скор на врат на фемур и L1-L4 е во негативна индиректна сигнификантна корелација со возраста на пациентот. Околу 45 години, вредноста на Т-скор достигнува -1.0, праг кој според СЗО е клиничка остеопенија (график 18а и 18б) Во овој график кривата најдобро ја прикажува BMD во нашата испитувана група. Како што се очекуваше, најнискиот Т-скор прогресивно опаѓа со возраста на субјектот. Меѓутоа, за разлика од нормалните популации, распределбата на Т-скорите во опсегот од 20 до 30 години (кога според литературата е постигната коскената матурација) не е центрирана на нула, како што би било во нормална популација. До средината на четвртата декада од животот, просекот достигнува -1,0 што е праг на СЗО за остеопенија, и понатамошно опаѓа со зголемување на возраст. Согласно со нашиот труд до средината

на четвртата декада Т скор -1 е нотиран и во студијата на Lado et al.(94) Секоја единица на SD на Т скор под 0 претставува двојно зголемување на ризикот од фрактура D, Johnell O(185) нашата група има речиси двојно поголем ризик од фрактура во споредба со медицински здрава популација на таа возраст. Двојно поголем ризик согласно со истражувањата на Pack et al.(93), Farhat G et al.(186) и El-Hajj Fuleihan (187) сите кај подвижни пациенти. Согласно со нашата студија, стареењето го зголемува ризикот за намалување на коскена густина кај пациенти со хронична АЕТ е регистрирано и во данската студија на Baddoo,D (74) и од американската студија на Lado et al (94) (двете студии обработувале слична средна вредност на возраст како во нашата испитувана група). Стареењето како ризик фактор кој го зголемува ризикот за ниска BMD е наведено и во норвешката студија на Lyngstad-Brechau MA(95)

Во нашето истражување Т-скорот сигнификантно прогресивно опаѓа со пораст на времетраењето на епилепсијата кај пациентите. Т-скор на врат на фемур е во негативна индиректна сигнификантна умерена корелација со времетраењето на епилепсијата. Т-скор на L1-L4 е во негативна индиректна несигнификантна слаба корелација со времетраењето на епилепсијата. Траењето на лекувањето со АЕТ значително се разликуваше помеѓу субјектите со нормален BMD во споредба со субјектите со абнормален BMD. Разликата која се регистрира помеѓу времетраењето и коскената густина е сигнификантна. Во најголем дел кај повеќе од половина пациенти со епилепсија намалената коскена густина е локализирана на врат на фемур 58.9% и на лумбални пршлени со 43.2%. Со ова се докажа хипотезата дека времетраењето на епилепсијата го зголемува ризикот за намалување на BMD.

Од испитаниците 33.7% примаат моно АЕТ, а 66.3% повеќе од 2 АЕТ, процентуалната разлика која се регистрира е сигнификантна. Се регистрира статистички сигнификантна асоцијација помеѓу политерапијата/ монотерапијата и коскената густина. Терапија со два или повеќе од 2 АЕТ кај пациентите со епилепсија ја зголемува шансата за намалена коскена густина за скоро 7 пати. И после применета мултиваријатна логистичка анализа поли-АЕТ остана силен предиктор за намалување на минерална коскена густина. Оваа врска е независна од другите фактори. Со ова се докажа хипотезата дека употреба на 2 или повеќе видови на АЕТ терапија го зголемува ризикот за намалување на BMD.

Значи подолго времетраењето на епилепсијата и политерапијата со два или повеќе АЕТ, претставуваат најзначајни ризик фактори кои ја зголемуваат шансата за намалување на минералната коскена густина (BMD) во мојата испитувана група, што е согласно со

литературата. Трендовите во литературата се јасни кога се разгледува долгорочната употреба и политерапијата, при што повеќето студии покажале дека ова е најсилниот предиктор за значителен губиток на коскена минерална густина (BMD).

Компаративни и во согласност со нашата студија за времетраењето и политерапијата беа студиите на Lado et al (94), Beerhorst et al., (98) El-Hajj Fuleihan (187), и Farhat G. (186). Lado et al (94) регистрирале дека траењето на лекувањето со АЕТ значително се разликуваше помеѓу субјектите со нормален BMD ($22,9 \pm 13,5$ години) во споредба со субјектите со абнормален BMD ($28,2 \pm 15,3$ години). Субјектите кои примале АЕТ 25 години или подолго OR 2,1 (1,06—4,50) за абнормален BMD во споредба со субјектите со пократко траење на лекувањето. Во нашата студија субјектите со нормална BMD просечното времетраење на лекувањето беше ($15,1 \pm 11,3$ години) што е пократко од времето од Lado et al (94), а кај субјектите со намалена коскена густина $27,6 \pm 13,5$ нешто пониско од времетраењето во нашата испитувана група. Во студиите на El-Hajj Fuleihan(187), Farhat G(186) и Beerhorst et al.,(98) поли терапијата и долготрајната употреба на АЕТ беа ризик фактори за намалена коскена густина.

Baddoo et al. (94) во данската кохортна студија која се базира на DXA открива корелација помеѓу годините поминати со епилепсија и ризикот од појава на остеопороза на испитаници без остеопороза времетраење 12,5 год, со остеопороза времетраење 19,5 г. што се пониски од нашите времиња на експозиција. Дополнително открил корелација помеѓу преваленцата на остеопороза и бројот на земени АЕТ. Шансите за појава на остеопороза се 2,7 пати поголеми кога се земаат два AEDs во споредба со земање на еден. Во нашата шансите за намалена коскена густина(тука се вклучени и остеопенија и остеопороза заедно) се 7 пати поголеми кога се земаат 2 АЕТ во споредба со еден. Во нашата студија се разгледуваат остеопорозата и остеопенијата заедно дополнително и времетраењето на експозиција особено во групата со намалена коскена густина беше подолго, можеби и затоа ризикот е поголем.

Во следниве трудови е нотирано дека долготрајна употреба на АЕТ е сигнификатно поврзана со намалување на коскената густина : (75, 92, 188 - 190) За разлика од нив Taintafyllou N et al.(96) регистрирале неизменета BMD кај група на возрасни пациенти кои биле на хронична моноперитропија со VPA за просечен период од 10 години. Кога сме кај валпроатот спротивно на ова систематичен преглед покажа дека терапијата со валпроат е значајно поврзана со намалување на коскената минерална густина кај

пациенти со епилепсија, особено кај оние кои ја примале терапијата подолго од 36 месеци, сите студии се со контролни групи(71)

Yi Guo (191) докажал дека BMD на лумбалниот 'рбет и врат на фемур не се промениле во трите групи (VPA, LEV, LMT) по 2 години третман во споредба со почетните мерења.

Бидејќи во ова истражување политерапијата беше ризик фактор за намалена косекна густина, направивме пребрарување на литературата за монотерпијата се со цел да се внесат препораки и насоки во однос на монотерапија и следење на косекно здравје.

Монотерапијата со карбамазепин (CBZ) имала значајно намалување на BMD. Значењето на оваа опсервација во однос на CBZ е објаснета во контекст на ензим-индуцирачки AEDs (EIAEDs) наспроти не-ензим-индуцирачки AEDs (NEIAEDs), а не во контекст на монотерапија (96, 192-194). Студиите за ензим-индуцирачки антиепилептички лекови (EIAEDs) различни од карбамазепин (CBZ), како што се фенобарбитон (PB), окскарбазепин (OXC), се малубројни, што доведува до помал број на заклучоци. Студиите кои вклучувале употреба на фенобарбитон (PB) во кохортата не откриле статистички значајно зголемување на загубата на коскената минерална густина (BMD) во споредба со употребата на други EIAED или неензим-индуцирачки AED (NEIAED) лекови (92,183, 188). Спротивно во голема мета анализа нотирано дека Топирамат е со зголемен ризик од фрактури од 39% , а Фенобарбитон до 78% што индиректно укажува дека и двата лекови влијаат врз намалена косекна маса(72). Систематичен преглед покажа дека моно терапијата со валпроат е значајно поврзана со намалување на коскената минерална густина кај пациенти со епилепсија, особено кај оние кои ја примале терапијата подолго од 36 месеци, сите студии наведени во прегледот се со контролни групи(71).Traintafyllou N et al.(96) не утврдиле значајна корелација помеѓу времетраењето или дозата на валпроат и BMD. Студија била спроведена врз 41 пациент,немале контроли со просечна возраст од 32,3 години и просечно времетраење на валпроат монотерапија од 10,6 години, остеопенија била регистрирана кај 24% од испитаниците, додека не бил забележан ниту еден случај на остеопороза. Леветриацетам и ламотригин се сметаат за безбедни во однос на намалувањето на коскената густина.

Нотиран е ефектот кај ново дијагностицирани пациенти со епилепсија (без претходна употреба на AED) и откриено е дека монотерапиите немале значајно влијание на BMD но во текот на **првата година** од третманот (184,193, 194); Во досегашните студии има опишано широк опсег на времетраење под терминот „долготрајна“ употреба на АЕТ.

Секоја студија што ги разгледувала пациентите како „долготрајни корисници“ или „корисници“ имала инклузионен критериум на претходна употреба на АЕТ, која најчесто се движела од најмалку 6 до 24 месеци. Сепак, во возрастните кохорти, просечното времетраење на претходната терапија било и од 10 - 15 години, а во некои студии и многу подолго. Најзначаен извор за хетерогеност меѓу студиите е дека не секоја студија пријавила просечно траење на претходното лекување, затоа е тешко да се извлече значајна корелација помеѓу траењето на долготрајната терапија и степенот на губење на BMD.

Се регистрира статистички сигнификантна асоцијација помеѓу регистрација на депресијата(сите пациенти на антидепресиви од групата на SSRI) од присутните коморбидитети и намалена коскената густина. Шансата е зголемена за пет и пол пати. После примена на мултиваријантна логистичка анализа сигнификатната асоцијација не се потврди, што упатува на тоа дека депресијата(и употреба на SSRI) не е независен ризик фактор за намалување на коскената минерална густина, туку е поврзана со други ризик фактори кои исто така влијаат на густината на коските.

Нашата хипотеза дека депресијата те. употреба на SSRI е дополнителен ризик фактор за намалување на минералната коскена густина ја потврдуваме со напомена дека во нашата испитувана група не е независен ризик фактор.

Од вкупниот присутен коморбидитет кај 50% се регистрира депресија, потоа следува хипертензија со 22.7, со 15.9 % се регистрира присутни интелектуална попреченост и хиперлипидемија, 5.3% амбулаторно зависни, со 9.1% деменција и со 2.3% дијабетес мелитус и паркинсонизам. Во испитуваната група се регистрира статистички сигнификантна асоцијација помеѓу регистрација на коморбидитет и намалена коскената густина. После применета мултиваријантна логистичка анализа се потврди оваа асоцијација. Во нашата испитувана група покрај основната болест се регистрираат и по едно заболување плус, чија застапеност е кај 33.7%, две заболувања плус кај 10.5% и три заболувања плус кај 2.%. Во литературата е нотирано дека приближно 50% од адултите со активна епилепсија имаат барем едно коморбидно медицинско нарушување. (195) . Испитуваната група во мојата студија опфати и млади адулти кои не се толку оптоварени со коморбидитети.

Депресијата е чест коморбидитет на епилепсија и бидирекционално се поврзани меѓусебно овие две болести. Во нашата испитувана група е застапена 23.2% од вкупниот број на пациенти со епилепсија. Постојат повеќе студии на пресек кои примарно ја

обработуваат депресијата кај пациенти со епилепсија. Со сите земји во регионот беше во блиска соогласност во Србија 23.3% кај адолесценти и млади адулти (196), Грција (22.3%) (197). Беше пониска во однос на Србија 51,1% кај адултни пациенти, а само 18% примале антидепресиви (198). Ние детектираме пониска застапеност од земјите во Саудиска Арабија 39.5% (199), Етиопија 34.8% (200), Непал 31% (201). Докажано е во литературата дека самата депресија и користењето на SSRI влијаат врз намалувањето на коскената маса. (102,103). Иако депресијата е чест коморбидитет на епилепсија не се пронајдени студии со пациенти со епилепсија експонирани на АЕТ и SSRI и процена на минералната коскена густина.

Од вкупниот број на коморбидитети во нашата испитувана група 22.7% отпаѓа на кардиоваскуларна болест/хипертензија. Постојат докази дека ХТА како кардиоваскуларен болест е поврзана со епилепсија како независен ризик фактор (143,148). Постојат докази и што го отфрлаат оваа асоциација меѓу ХТА и епилепсија кај стари ветерани (32). Во студија базирана на прашалник, лице во лице, во USA проценето е дека ХТА имаат 34,7% пациентите со епилепсија а 16,2% кај општата популација. (202). Докажана е и асоцијацијата помеѓу ХТА и губење на коскена маса која може да придонесе за зголемен ризик од фрактури кај постменопаузални жени. А во пресечна студија на хоспитални пациенти е докажана и корелација која може да сугерира дека хипертензијата може да доведе до низок коскен промет кај жени над 50 год. Од неодамна докажано е дека ХТА е независно асоцирана со остеопороза во општата популација (203,204,206) Наведен и механизам на настанување на намена коскена густина кај пациенти со ХТА (207)

Од вкупниот број коморбидитети во испитуваната група интелектуална попреченост имаше застапеност со 15.9% за разлика од мојата студија во студијата на Beerhorst K во 2013г. (98) интелектуалната попреченост од различен степен се манифестира со висока преваленца на намалена на коскена густина. Постојат студии со кои се докажува дека епилепсијата е поприсутна кај лицата со интелектуална попреченост (ID) во споредба со општата популација 25% -30%. (106,107, 180). Епилепсијата е поврзана со остеопороза и фрактури на коските, последователно лицата со ID се изложени на зголемен ризик од остеопенија и остеопороза и недостаток на витамин D3. Оваа поврзаност беше нотирана и во студијата на Winterhalder во 2022г. (108)

Од вкупен број коморбидитет алцхајмерова деменција со застапеност од вкупен број коморбидитети со 9.1% регистрира поврзаност со епилепсија преку бидирекционална

врска. Заедничките ризични фактори за AD и губење на коските вклучуваат стареење, системска инфламација, депресија, генетика, пол и физичка инактивност. Од вкупниот број коморбидитети ДМ тип 2 беше застапен 2.3%. Во литературата постојат трудови во кои е проценета застапеноста на ДМ кај пациенти со епилепсија. Во студија базирана на прашалник, лице во лице, во USA проценето е дека 10,4 % од пациентите со епилепсија имаат ДМ (неспецифициран) во споредба со општата популација 8,7% (202). Поврзаноста на ДМ тип 2 и намалување на косекантата густина е сеуште контраверзно иако постојат докази и механизмот на оваа врска не е целосно разјаснет (208). Хиперлипидемија беше застапана со 15.9% од вкупниот број на коморбидитети. Постојат неубедливи докази за поврзаноста на епилепсијата и хиперлипидемијата. Иако Wilner и соработниците (209), во спроведено истражување на голема кохорта од 6621 лица со епилепсија, откриле дека стапките на преваленца на хиперлипидемија биле 15% кај лицата на возраст од 19 до 64 години и 29% кај лицата над 65 години, стапките се зголемуваат со напредувањето на возраста. Популационо базирана студија утврдува дека пациентите на кои им биле пропишани ензимски (фенитон и карбамазепин) индуктори имале 23% поголеми шанси за последователна дијагноза на хиперлипидемија. (210) Механизмите за тоа како ензимските индиктори ги зголемуваат плазматските липиди и други кардиоваскуларни биомаркери сè уште не се целосно разјаснети. Постара проспективна студија упатува на тоа дека серумските нивоа на липиди се менуваат за време на терапијата со карбамазепин; зголемувањето на серумските концентрации на вкупен холестерол и холестерол со висок притисок на липопротеини (HDL-C) изгледа трајно (211). Директни студии за пациенти со епилепсија и хиперлипидемија и мерење на коскена маса не постојат.

Според амбулаторниот статус пет пациенти имаа моторен дефицит. Двајца од среден степен, двајца од лесен. Еден пациент со перинатален васкуларен акцидент, еден со состојба после мозочен удар и двајца со церебрална парализа, но се движеа без помошно средство. Еден пациент поради опсежни неурофиброми со ампутација на десната потколеница и со движење со помош на ортопедско помагало (штака). Кај сите се регистрира намалена коскена густина.

Фрактурите се поврзани со епилепсија преку резултатен механизам преку влијание на АЕТ и намалување на коскена густина или падови за време на напад.

Претходна историја за фрактура добивме кај 9 пациенти (9%). Две пациентки со остеопороза, еден со уреден наод, другите со остеопенија.

Во испитувата група се регистрираа 7,4% компресивни вертебрални фрактури кај лица со намалена коскена густина, 3 од нив во склоп на остеопороза, а 4 во склоп на остеопенија.

Студии во кои се применува VFA кај пациенти со епилепсија се на Р.М. Dussault(99) и на Beerhost.K(98). Двете студии со повисок процент на фрактури ради хетерогеност на испитуваните групи.

Во испитуваната група во истражувањето на Beerhost.K (98) 28.1% имале знаци на една или повеќе вертебрални фрактури. Група пациенти со различен степен на ментална инфериорност и рефракторна епилепсија како и институционализирани пациенти.

Во испитуваната групата во истражувањето на Р.М. Dussault(99) составена од возрасни мажи, фрактури на вертебрални пршлени биле регистрирани кај 41% од субјектите со нормална густина на коските, 54% во остеопеничен опсег и 75% во остеопорозен опсег. Средната возраст на испитувана група била 64 години.

Со употреба на VFA во дополнување на стандардните денситометриски снимања, откривме распространетост на вертебрални фрактури дури и кај пациенти кои имаат остеопенија со што би се модифицирал третманот кај овие пациенти.

Во нашата група не се најде сигнификатна зависност во однос на физичката активност, пушење цигари и консумација на алкохол и намалена коскена густина. Можеби поради тоа што групите што се споредуваат се мали. Иако постоеше значајна процентуалната разлика меѓу оние кои не пушат и оние кои пушат, но немаше статистичка зависност. Од пушачите 50 % пушат од 10 до 20, пак, години.

Може да се увиди од резултатите дека пациентите во нашата испитувана група се свесни дека основната болест и АЕТ подразбира апстиненција од алкохол, така тие не консумираат алкохол (освен тројца мажи кои пријави пиене на алкохол од 1-2 пива на ден), пушат 21.1% и не се физички активни 93,7%

Во 2016 година на работната група за спорт и епилепсија на Меѓународната лига против епилепсија (ILAE), објави дека пациентите со напади често се обезхрабуваат од учество во активни спортови поради страв од напад или недостаток на свесност (212)

Согласно со нашата студија физичката активност немаше сигнификатна поврзаност со намалување на BMD и во студијата на V. Chandrasekaran не се регистрира поврзаност (182)

Кобау(113) објавила слично со нашата испитувана група дека пациентите од нејзината испитувана група имале помала веројатност да се вклучат во физичка активност.

Спротивно од нашата студија, во студијата на Natalia A. Sivakova (75) е докажана сигнификатна зависност меѓу физичката активност и намалување на BMD. Користени се исти прашалници.

Пациенти со ниски и многу ниски нивоа на физичка активност имаат значително поголем пад на BMD во споредба со оние кои се придржуваат кон активен начин на живот. Од 11 пациенти со многу ниски нивоа на физичка активност, 10 (91%) имале намалување на BMD до ниво на остеопенија и остеопороза. Меѓу 36 пациенти со високи нивоа на физичка активност, само 8 (22%) имале намалено ниво на BMD. Биле забележани значителни разлики (високи vs. ниски нивоа на физичка активност, $p(\chi^2) < 0.001$, $p = 0.017$; високи vs. многу ниски нивоа на физичка активност, $p = 0.002$), што сугерира значајна врска меѓу нивото на физичка активност и степенот на промена на BMD. Согласно со нашата студија, студија спроведена од D.R. Baddoo(74) кај 835 пациенти со епилепсија и долготрочна употреба на антиконвулзивни лекови не открила значајни ефекти од пушењето и алкохолот врз BMD. Соогласно со нашата студија, сигнификатен зависност меѓу алкохолот и BMD, ниту консумација на цигари и BMD не се најде ни кај руската популациона студија на Natalia A. Sivakova (75)

Спротивно на нашата студија, студијата на Kobau(113) покажала дека возрасните пациенти со епилепсија имале зголемена потрошувачка на алкохол и пушење. Нашиот прашалник за консумација за алкохол се софпадна со A. Boluk (190), кој добил резултат дека само алкохолот имал ефект на вредностите на БМД на двата колка со интервали од 6 месеци (Wald: 4217 и 4615, соодветно), но по примена на odds ratio и confidence intervals не се добила статистичка сигнификатност.

Иако и во нашата студија и во дел од погоре цитирани студии не се најде сигнификатна зависност помеѓу навиките и намалена BMD. Постојат клинички студии и мета анализи и препораки од СЗО дека пушењето цигари, недоволна физичка активност, консумација на алкохол се ризик фактор за намалена коскена густина и кај општата популација. Во однос на алкохолот метанализата спроведена од Z. Cheraghi (213) , открила дека индивидуите кои консумираат 0.5–1 пијалок дневно имаат ризик од развој на остеопороза 1.38 пати поголем во споредба со оние кои не консумираат алкохол. Според СЗО внес на алкохол три или повеќе од 3 стандардни пијачки претставува ризик фактор (154). Во однос на пушењето, остеопорозата била двојно пораспространета кај жените кои пушеле ≥ 30 „пак години,, во споредба со жените кои никогаш не пушеле (214). Од друга страна пак секои 10 „пак,, години на пушење цигари можат да доведат до зголемување на уринарниот кадмиум, а 10 „пак,,години пушење можат да го скратат

времето до фрактура на бутна коска за 3% . Оваа студија открива дека изложеноста на кадмиум веројатно претставува важен причински фактор за остеопороза предизвикана од пушењето. (215)

За физичката активност докажано е дека пациентите со ниво на физичка активност под умерено се подложни на намалување на БМД повеќе од пациентите со високо ниво, изгледа затоа што механичките ефекти, како што се контракциите на мускулите и гравитацијата на телото врз коските и зглобовите, доведуваат до активација на остеоцитите кои произведуваат сигнални молекули што стимулираат диференцијација на остеобластите (216-217).

Во однос на БМИ , Т-скорот сигнификантно прогресивно расте со пораст на БМИ. Т-скор на врат на фемур е во позитивна директна сигнификантна умерена корелација со БМИ во нашето истражување, Т-скор на L1-L4 е во позитивна директна несигнификантна слаба корелација со БМИ .

Нашата студија имаше позитивна сигнификатна умерена корелација помеѓу БМИ и BMD на колк, а позитивна несигнификатна слаба корелација со BMD на пршлени. Согласно со нашата позитивна корелација на БМИ и BMD регистриравме и во студиите на Pack(93) и Triantafyllou(96).

Студијата на V. Chandrasekaran (182) прикажува дека високиот БМИ може да го зголеми негативниот ефект на антиепилептичните лекови врз минералната коскена густина во споредба со популација што не е изложена на АЕТ.

Нашата испитувана група ја сочинуваа 32 пациенти со нормална тежина според БМИ, 4 потхранети, 30 прекумерна тежина и 29 обезни. Кај пациентите со епилепсија може да се јават проблеми со тежината поврзани со употреба на АЕТ. Губење на тежината се јавува кај пациенти кои земаат најчесто топирамат. Од друга страна, VPA можат да предизвика зголемување на тежината. (2018) Затоа, при проценката на БМИ и коскено то здравје кај пациенти со епилепсија, треба да се земе предвид ефектот на антиепилептичната терапија. Во испитувана група со пациенти експонирани на поли терапија некогаш тешко е да се прецени ефектот на лекот, имавме случаи кога еден пациент истовремено беше експониран и на Valproat и на Topiramte.

Просечната вредност на витамин Д кај пациентите со епилепсија со уреден наод на коскената густина изнесува 19.6 ± 6.8 ng/mL(10.4 до 37.8ng/mL) а кај пациентите со намалена коскена густина 17.5 ± 10.5 ng/mL(2.2 до 52.8 ng/mL.) За просечната вредност на Витамин Д не се регистрираше сигнификатна разлика. Во нашата испитувана група

не постои јасна корелација помеѓу нивото на витамин Д и абнормалната густина на коскените минерали на DEXA скенирањето кај овие пациенти со епилепсија што е во соогласност со досегашната литература (219-221).

Повисоко од просечно ниво на витамин Д во нашата студија како и помала застапеност на дефицит на Витамин Д3 пронашол Teagarden DL(222) кај пацинети со епилепсија во Бразил на просечна возраст од 34.4 ± 6 просечното ниво на витамин D било 22,5 ng/ml. А 45% од пациентите имале ниво на витамин D помало од 20 ng/ml, што означува недостаток на витамин D.

Во нашата испитувана група содржината на Витамин Д кај пацинети со епилепсија беше 18,380 ng/mL што соодветствува со вредноста од последната мета анализа од Liu Y (223).

Ензимските-индуктори ги стимулираат различните цитохром P450 ензими кои ја зголемуваат хидроксилацијата на витамин Д. Како резултат, доаѓа до намалување на витамин Д, што води до хипокалциемија и хиперпаратироидизам, со последичен поголем губиток на коскена маса. (52)

Меѓутоа, не сите студии што вклучуваат ензимски индуктор пријавиле секундарен хиперпаратироидизам и/или намалени нивоа на витамин Д, што покажува дека постојат други механизми или фактори кои можат да играат улога како што се генетски со полиморфизми на рецептор на Витамин Д кај пациенти на долготрајна АЕТ, ендокрини нарушувања и хипонатриемија (хипонатриемија опишана и кај не ензимски индуктори). (52, 224,225)

Во своето истражување Gierp DW(62) нотира дека и ЕИАЕД и НЕИАЕД доведуваат до намалени нивоа на витамин Д, и често забележува нормални нивоа на калциум како и во нашата испитувана група. Не биле регистрирани јасни трендови во серумските нивоа на биохемиските маркери, но повеќето студии не нашле значајна корелација со промените во густината на коскената маса (BMD).

7.0 Заклучоци

Ова истражување ги претставува првите податоци за инциденцата, преваленцата и коморбидитетите кај пациенти со епилепсија, опфаќајќи ја целата популација на национално ниво. Дополнително, истражувањето нуди први практични насоки поврзани со здравјето на коските кај пациенти со епилепсија. Целта на овие препораки е превенцијата од фрактури и да се подобри квалитетот на живот на оваа популација пациенти.

- ✓ Подетално студијата обезбеди податоци за преваленцата и инциденцата на епилепсија во Р. С. Македонија и е споредлива со голем број на претходни европски студии.
- ✓ Инциденцата беше висока во детството и адолесценција, но има тенденција да се намалува со текот на времето, додека постои континуиран пораст на инциденцата по 50-годишна возраст, со врв во осмата деценија.
- ✓ Еден од главните наоди од студијата е дека инциденцата на епилепсија беше постојано поголема кај мажите.
- ✓ Поради зголемувањето на инциденцата ≥ 50 години, дополнително во најголемиот примерок до денес на пациенти, откривме дека мозочниот удар, неоплазмите и деменција се најчести етиологии во оваа возрасна група.
- ✓ Додека кај групата од 20-49 години најчести етиологии беа мозочна неоплазма, интелектуална попреченост, генетска етиологија, мозочен удар.
- ✓ Женски пол и менопаузата го зголемува ризикот од намалена BMD.
- ✓ Возраста го зголемува ризикот од намалена BMD.
- ✓ Времетраењето на епилепсијата
- ✓ Повеќе од 2 АЕТ
- ✓ Присуството на коморбидитет го зголемува ризикот од намалување на коскената густина кај пациенти со епилепсија (депресија, кардиоваскуларен ризик фактор ХТА, интелектуална попреченост, алцхајмерова деменција, отежната подвижност)
- ✓ Нискиот БМИ е значаен ризик фактор за намалена коскена минерална густина и обратно

- ✓ Заклучивме дека поради високата преваленца на намалена минерализација на коските пријавена во бројни студии, вклучувајќи ја и оваа студија, редовен скрининг е оправдан кај пациентите кои примаат терапија со антиепилептични лекови. Истовремено стратифициравме групи со висок ризик.

Дополнително се препорачиваат:

- ✓ VFA за процена на фрактури на пршлените треба да се вклучи во евалуацијата на здравјето на коските кај лица со епилепсија кои примаат повеќе АЕТ и долго траење на епилепсијата, бидејќи VFA може да ги модифицира препораките за третман
- ✓ Едукација за здрави навики на пациенти со епилепсија и остео-протетивни мерки се наопходни.
- ✓ Дефицит на витамин D е чест кај пациенти со епилепсија кои користат антиепилептични лекови. Иако дефицит на витамин Д и вкупен Са не е поврзан со коскената густина во оваа студија и во литературата, следењето на нивоата на витамин D треба да се разгледува како дел од рутинското управување со пациенти со епилепсија. Скринингот на нивото на витамин Д и Са е едноставен, евтин и нема значајни несакани ефекти. Се надевам дека ова истражување ќе придонесе за понатамошно унапредување на здравјето на пациентите со епилепсија.

Поставените цели на ова истражување беа успешно реализирани. Се надевам дека добиените резултати ќе придонесат за унапредување на здравствената грижа кај пациентите со епилепсија.

Како следна насока се предлага воведување на соодветни терапевски мерки, како и промовирање на здрав начин на живот со редовна физичка активност кај пациенти со остеопенија и остеопороза кои се на хронична антиепилептична терапија, со цел намалување на ризикот од фрактури и подобрување на квалитетот на живот

Табела 39. препораки за следење на здравјето на коските кај пациенти со епилепсија

Витамин Д3 и вкупен Са на секои 2-5 години
Индикација за DXA скен
- 2 или повеќе АЕТ - женски пол, менопауза - присуство на познат коморбидитет кој го зголемува ризикот од намалена BMD: • употреба на SSRI кај депресија • интелектуална попреченост • алцхајмерова деменција • отежната подвижност (церебрална паралаи́за, сосотојба после мозочен удар) • кардиоваскуларен ризик фактор: ХТА - низок БМИ - претходни ниско-енергетски фрактури доколку постои: - повеќе од 2 години ензимски индуктори, повеќе од 3 години валпроат*

*според литература

8.0 Лумепамыпа

1. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, Engel J Jr, Forsgren L, French JA, Glynn M, Hesdorffer DC, Lee BI, Mathern GW, Moshé SL, Perucca E, Scheffer IE, Tomson T, Watanabe M, Wiebe S. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. 2014 Apr;55(4):475-82. doi: 10.1111/epi.12550. Epub 2014 Apr 14. PMID: 24730690.
2. Beghi E, Giussani G, Abd-Allah F, Abdela J, Abdelalim A, Abraha HN, et al. Global, regional, and national burden of epilepsy, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol* 2019; 18:357–75. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30454-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30454-X).
3. Fiest KM, Sauro KM, Wiebe S, Patten SB, Dykeman J, Pringsheim T, et al. Prevalence and incidence of epilepsy a systematic review and meta-analysis of international studies. *Neurology* 2017;88(3):296–303.
4. Hernandez-Ronquillo L, Thorpe L, Pahwa P, T´ellez-Zenteno JF. Secular trends and population differences in the incidence of epilepsy. A population-based study from Saskatchewan, Canada. *Seizure* 2018;60:8–15. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2018.05.007>.
5. Wang M, Ding D, Zhu G, Zhang Q, Wang T, Chen Y, et al. Prevalence of epilepsy in rural China: a decreasing trend over 12 years. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2019; 90(11):1289–91. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2018-320131>.
6. Giussani G, Cricelli C, Mazzoleni F, Cricelli I, Pasqua A, Pecchioli S, et al. Prevalence and incidence of epilepsy in Italy based on a nationwide database. *Neuroepidemiology* 2014; 43:228–32. <https://doi.org/10.1159/000368801>.
7. Giussani G, Franchi C, Messina P, Nobili A, Beghi E. Prevalence and incidence of epilepsy in a well-defined population of Northern Italy. *Epilepsia* 2014;55: 1526–33. <https://doi.org/10.1111/epi.12748>.
8. Sillanpää M, Kälviäinen R, Klaukka T, Helenius H, Shinnar S. Temporal changes in the incidence of epilepsy in Finland: nationwide study. *Epilepsy Res* 2006;71: 206–15. <https://doi.org/10.1016/j.epilepsyres.2006.06.017>.

9. Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT. Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota: 1935–1984. *Epilepsia* 1993;34:453–8. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1993.tb02586.x>.
10. Olafsson E, Ludvigsson P, Gudmundsson G, Hesdorffer D, Kjartansson O, Hauser WA. Incidence of unprovoked seizures and epilepsy in Iceland and assessment of the epilepsy syndrome classification: a prospective study. *Lancet Neurol* 2005; 4:627–34. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(05\)70172-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(05)70172-1).
11. Medina MT, Duro´n RM, Martı´nez L, Osorio JR, Estrada AL, Z´uniga C, et al. Prevalence, incidence, and etiology of epilepsies in rural Honduras: the Salam´a study. *Epilepsia* 2005;46:124–31. <https://doi.org/10.1111/j.0013-9580.2005.11704.x>.
12. Banerjee TK, Ray BK, Das SK, Hazra A, Ghosal MK, Chaudhuri A, et al. ^[11]_{SEP}A longitudinal study of epilepsy in Kolkata, India. *Epilepsia* 2010; 51:2384–91. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2010.02740.x>.
13. Villara´n MV, Montano SM, Gonzalvez G, Moyano LM, Chero JC, Rodriguez S, et al. Epilepsy and neurocysticercosis: an incidence study in a peruvian rural population. *Neuroepidemiology* 2009; 33:25–31. <https://doi.org/10.1159/000210019>.
14. Tekle-Haimanot R, Forsgren L, Ekstedt J. Incidence of epilepsy in rural central Ethiopia. *Epilepsia* 1997; 38:541–6. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1997.tb01138.x>.
15. Chen CC, Chen LS, Yen MF, Chen HH, Liou HH. Geographic variation in the age- and gender-specific prevalence and incidence of epilepsy: analysis of Taiwanese National Health Insurance-based data. *Epilepsia* 2012;53:283–90. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2011.03332.x>.
16. Houinato D, Yemadje LP, Glitho G, Adjien C, Avode G, Druet-Cabanac M, et al. Epidemiology of epilepsy in rural Benin: prevalence, incidence, mortality, and follow-up. *Epilepsia* 2013;54:757–63. <https://doi.org/10.1111/epi.12082>.
17. Wagner RG, Bottomley C, Ngugi AK, Ibinda F, Go´mez-Oliv´e FX, Kahn K, et al. Incidence, remission and mortality of convulsive epilepsy in rural northeast South Africa. *PLoS ONE* 2015;10:1–12. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0129097>.
18. Ngugi AK, Bottomley C, Scott JAG, Mung’Ala-Odera V, Bauni E, Sander JW, et al. Incidence of convulsive epilepsy in a rural area in Kenya. *Epilepsia* 2013;54: 1352–9. <https://doi.org/10.1111/epi.12236>.

19. Ngugi AK, Newton CR, Sander JW, Bottomley C, Kleinschmidt I, Kariuki SM. Incidence of epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *Neurology* 2011;77: 1005–12. <https://doi.org/10.1212/wnl.0b013e31822cfc90>.
20. Bielen I, Cvitanovic-Sojat L, Bergman-Markovic B, Kosicek M, Planjar-Prvan M, Vuksic L, et al. Prevalence of epilepsy in Croatia: a population-based survey. *Acta Neurol Scand* 2007;116:361–7. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.2007.00881.x>.
21. Stranjalis G, Tsamandouraki K, Gazonis S, Martzoukos A, Mavroforou E, Metallinos A, et al. Low occurrence of epileptic seizures and epilepsy in a defined area of Northwest Greece. *Seizure* 2009;18:206–10. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2008.09.007>
22. Christensen J, Sidenius P, Vestergaard M, Olsen J, Pedersen CB, Pedersen MG. Incidence and prevalence of epilepsy in Denmark. *Epilepsy Res* 2007;76:60–5. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2007.06.012>.
23. Fisher RS, Cross JH, French JA, Higurashi N, Hirsch E, Jansen FE, Lagae L, Moshé SL, Peltola J, Roulet Perez E, Scheffer IE, Zuberi SM. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017 Apr;58(4):522-530. doi: 10.1111/epi.13670. Epub 2017 Mar 8. PMID: 28276060
24. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L, Hirsch E, Jain S, Mathern GW, Moshé SL, Nordli DR, Perucca E, Tomson T, Wiebe S, Zhang YH, Zuberi SM. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017 Apr;58(4):512-521. doi: 10.1111/epi.13709. Epub 2017 Mar 8. PMID: 28276062; PMCID: PMC5386840.
25. Gaitatzis A., Sisodiya S.M., Sander J.W. The somatic comorbidity of epilepsy: a weighty but often unrecognized burden. *Epilepsia*. 2012; 53:1282–1293.
26. Keezer M.R., Sisodiya S.M., Sander J.W. Comorbidities of epilepsy: current concepts and future perspectives. *Lancet Neurol*. 2016; 15:106–115.
27. Sokka A, Olsen P, Kirjavainen J, Harju M, Keski-Nisula L, Räisänen S, et al. Etiology, syndrome diagnosis, and cognition in childhood-onset epilepsy: a population-based study. *Epilepsia Open* 2017;2:76–83. <https://doi.org/10.1002/epi4.12036>.
28. Sander JWAS, Hart YM, Shorvon SD, Johnson AL. Medical science. National General Practice Study of Epilepsy: newly diagnosed epileptic seizures in a general population. *Lancet* 1990;336:1267–71. [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(90\)92959-L](https://doi.org/10.1016/0140-6736(90)92959-L).

29. Guekht A, Hauser WA, Milchakova L, Churillin Y, Shpak A, Gusev E. The epidemiology of epilepsy in the Russian Federation. *Epilepsy Res* 2010;92:209–18. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2010.09.011>.
30. Caprara ALF, Rissardo JP, Leite MTB, Silveira JOF, Jauris PGM, Arend J, et al. Course and prognosis of adult-onset epilepsy in Brazil: a cohort study. *Epilepsy Behav* 2020;105:106969. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2020.106969>.
31. Raimon S, Dusabimana A, Abd-Elfarag G, Okaro S, Carter JY, Newton CR, et al. High prevalence of epilepsy in an onchocerciasis-endemic area in mvolo county, south Sudan: a door-to-door survey. *Pathogens* 2021;10:599. <https://doi.org/10.3390/pathogens10050599>.
32. Pugh MJ V., Knoefel JE, Mortensen EM, Amuan ME, Berlowitz DR, Van Cott AC. New onset epilepsy risk factors in older veterans. *J Am Geriatr Soc* 2009; 57:237–42.
33. Forsgren L, Bucht G, Eriksson S, Bergmark L. Incidence and clinical characterization of unprovoked seizures in adults: A prospective population-based study. *Epilepsia* 1996;37:224–9.
34. Tanaka A, Akamatsu N, Shouzaki T, Toyota T, Yamano M, Nakagawa M, et al. Clinical characteristics and treatment responses in new-onset epilepsy in the elderly. *Seizure* 2013;22:772–5.
35. Stefan H, May TW, Pfäfflin M, Brandt C, Füratsch N, Schmitz B, et al. Epilepsy in the elderly: Comparing clinical characteristics with younger patients. *Acta Neurol Scand* 2014; 129:283–93.
36. de Assis TR, Bacellar A, Costa G, Nascimento OJM. Etiological prevalence of epilepsy and epileptic seizures in hospitalized elderly in a Brazilian tertiary center – Salvador – Brazil. *Arq Neuropsiquiatr* 2015; 73:83–9.
37. Tabatabaei SS, Delbari A, Salman-Roghani R, Shahgholi L, Fadayevatan R, Mokhber N, et al. Seizures and epilepsy in elderly patients of an urban area of Iran: Clinical manifestation, differential diagnosis, etiology, and epilepsy subtypes. *Neurol Sci* 2013; 34:1441–6.
38. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Allen Hauser W, Mathern G, Moshé SL, Perucca E, Wiebe S, French J. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*. 2010 Jun;51(6):1069-77. doi: 10.1111/j.1528-1167.2009.02397.x. Epub 2009 Nov 3. Erratum in: *Epilepsia*. 2010 Sep;51(9):1922. PMID: 19889013.

39. Johannessen SI, Battino D, Berry DJ, Bialer M, Kramer G, Tomson T, et al. Therapeutic drug monitoring of the newer antiepileptic drugs. *Ther Drug Monit.* 2003;25:347– 63.
40. Brandt C. Pharmacodynamic monitoring of antiepileptic drug therapy. *Ther Drug Monit.* 2019;41:168– 73.
41. Abou-Khalil BW. Antiepileptic Drugs. *Continuum (Minneap Minn).* 2016 Feb;22(1 Epilepsy):132-56. doi: 10.1212/CON.0000000000000289. PMID: 26844734.
42. Mula M. The comorbidities of epilepsy explained. *Expert Rev Neurother.* 2020 Dec;20(12):1207-1209. doi: 10.1080/14737175.2020.1840979. Epub 2020 Nov 2. PMID: 33084433.
43. Office of the Surgeon General (US) (2004). *The Basics of Bone in Health and Disease.* Rockville, MD: Office of the Surgeon General (US).
44. by Shandristhe azylean; original file: bonemetabolism.png (Figure by Shandristhe azylean; original file: bonemetabolism. Png created by JE.at.UWOU/T. Uploaded 05:04, Npvenber 17, 2006 (UCT), CC BY-SA 3.0, <https://en.wikipedia.org/w/index.php?curid=28248772>.)
45. Sheth RD: Adolescent issues in epilepsy. *J Child Neurol* 17:2S23-2S27, 2002 (suppl 2)
46. Simm PJ, Seah S, Gorelik A, et al. Impaired bone and muscle development in young people treated with antiepileptic drugs. *Epilepsia.* 2017;58(11):1931–1938.
47. Babunovska M, Jovanovski A, Boskovski B, Foteva M, Kuzmanovski I, Trencavska GK, Cvetkovska E. Fractures in people with epilepsy: A nationwide population-based cohort study. *Epilepsia Open.* 2023 Sep;8(3):1028-1037. doi: 10.1002/epi4.12776. Epub 2023 Jun 25. PMID: 37335272; PMCID: PMC10472370.
48. Patsalos PN, St. Louis EK. *The epilepsy prescriber's guide to antiepileptic drugs.* Cambridge -University Press; 2010
49. I. Johannessen S, Johannessen Landmark C. Antiepileptic drug interactions - principles and clinical implications. *Curr Neuropharmacol* 2010;8:254–67. <https://doi.org/10.2174/157015910792246254>.
50. Vrzal R, Doricakova A, Novotna A, Bachleda P, Bitman M, Pavek P, et al. Valproic acid augments vitamin D receptor-mediated induction of CYP24 by vitamin D3: a possible cause of valproic acid-induced osteomalacia? *Toxicol Lett* 2011;200:146– 53. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2010.11.008>.

51. Sawada N, Kusudo T, Sakaki T, Hatakeyama S, Hanada M, Abe D, et al. Novel metabolism of 1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃ with C24-C25 bond cleavage catalyzed by human CYP24A1. *Biochemistry* 2004;43:4530–7. <https://doi.org/10.1021/bi030207f>
52. Diemar SS, Sejling AS, Eiken P, Andersen NB, Jørgensen NR. An explorative literature review of the multifactorial causes of osteoporosis in epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2019 Nov;100(Pt A):106511. doi: 10.1016/j.yebeh.2019.106511. Epub 2019 Sep 12. PMID: 31522076.
53. Dent CE, Richens A, Rowe DJF, Stamp TCB. Osteomalacia with long-term anticonvulsant therapy in epilepsy. *Br Med J* 1970;4:69–72. <https://doi.org/10.1136/bmj.4.5727.69>.
54. Hahn TJ, Halstead LR. Anticonvulsant drug-induced osteomalacia: alterations in mineral metabolism and response to vitamin D₃ administration. *Calcif Tissue Int* 1979;27:138. <https://doi.org/10.1007/BF02441155>.
55. Richens A, Rowe DJF. Disturbance of calcium metabolism by anticonvulsant drugs. *Br Med J* 1970;4:73–6. <https://doi.org/10.1136/bmj.4.5727.73>.
56. Hoikka V, Savolainen K, Alhava EM, Sivenius J, Karjalainen P, Repo A. Osteomalacia in institutionalized epileptic patients on long-term anticonvulsant therapy. *Acta Neurol Scand* 1981;64:122–31. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.1981.tb04394.x>.
57. Krishnamoorthy G, Nair R, Sundar U, Kini P, Shrivastava M. Early predisposition to osteomalacia in Indian adults on phenytoin or valproate monotherapy and effective prophylaxis by simultaneous supplementation with calcium and 25-hydroxy vitamin D at recommended daily allowance dosage: a prospective study. *Neurol India* 2010;58:213. <https://doi.org/10.4103/0028-3886.63796>
58. Kulak CAM, Borba VZC, Bilezikian JP, Silvado CE, De Paola L, Boguszewski CL. Bone mineral density and serum levels of 25 OH vitamin D in chronic users of antiepileptic drugs. *Arq Neuropsiquiatr* 2004;62:940–8. <https://doi.org/10.1590/S0004-282X2004000600003>.
59. Tjellessen L, Nilas L, Christiansen C. Does carbamazepine cause disturbances in calcium metabolism in epileptic patients? *Acta Neurol Scand* 1983;68:13–9. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.1983.tb04809.x>.
60. 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* 1984;58:1003–9.

61. Collins N, Maher J, Cole M, Baker M, Callaghan N. A prospective study to evaluate the dose of vitamin D required to correct low 25-hydroxyvitamin D levels, calcium, and alkaline phosphatase in patients at risk of developing antiepileptic drug-induced osteomalacia. *Q J Med* 1991;78:113–22.
62. Griep DW, Kim DJ, Ganz M, Dolphin EJ, Sotudeh N, Burekhovich SA, Naziri Q. The effects of antiepileptic drugs on bone health: A systematic review. *Epilepsy Res.* 2021 Jul; 173:106619. doi: 10.1016/j.epilepsyres.2021.106619. Epub 2021 Mar 19. PMID: 33774428.
63. Svalheim S, Sveberg L, Mochol M, Taubøll E. Interactions between antiepileptic drugs and hormones. *Seizure* 2015;28:12–7. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2015.02.022>.
64. Petty SJ, O'Brien TJ, Wark JD. Anti-epileptic medication and bone health. *Osteoporos Int* 2007;18:129–42. <https://doi.org/10.1007/s00198-006-0185-z>.
65. Strandjord R, Aanderud S, Myking O, Johannessen S. Influence of carbamazepine on serum thyroxine and triiodothyronine in patients with epilepsy. *Acta Neurol Scand* 1981;63:111–21.
66. Tiihonen M, Liewendahl K, Waltimo O, Ojala M, Välimäki M. Thyroid status of patients receiving long-term anticonvulsant therapy assessed by peripheral parameters: a placebo-controlled thyroxine therapy trial. *Epilepsia* 1995;36:1118–25.
67. Onodera K, Takahashi A, Sakurada S, Okano Y. Effects of phenytoin and/or vitamin K (menatetrenone) on bone mineral density in the tibiae of growing rats. *Metabolism* 2002;70:1533–42. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2011.07.018>.
68. Svalheim S, Røste LS, Nakken KO, Taubøll E. Bone health in adults with epilepsy. *Acta Neurol Scand Suppl* 2011;124:89–95. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.2011.01551.x>
69. Diemar SS, Sejling A-S, Eiken P, Suetta C, Jørgensen NR, Andersen NB. Hyponatremia and metabolic bone disease in patients with epilepsy. *Bone* 2019;123:67–75. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2019.03.017>.
70. Zhang X, Zhong R, Chen Q, Li M, Lin W, Cui L. Effect of carbamazepine on the bone health of people with epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *J Int Med Res.* 2020 Mar;48(3):300060520902608. doi: 10.1177/0300060520902608. PMID: 32228127; PMCID: PMC7133082
71. Zhong R, Chen Q, Zhang X, Li M, Liang J, Lin W. Bone Mineral Density Loss in People with Epilepsy Taking Valproate as a Monotherapy: A Systematic Review and

- Meta-Analysis. *Front Neurol.* 2019 Nov 8;10:1171. doi: 10.3389/fneur.2019.01171. PMID: 31787923; PMCID: PMC6856144.
72. Shen C.H., Chen F., Zhang Y.X., Guo Y., Ding M.P. Association between use of antiepileptic drugs and fracture risk: a systematic review and meta-analysis. *Bone.* 2014;64:246–253.
 73. Guo Y, Lin Z, Huang Y, Yu L. Effects of valproate, lamotrigine, and levetiracetam monotherapy on bone health in newly diagnosed adult patients with epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2020 Dec; 113:107489. doi: 10.1016/j.yebeh.2020.107489. Epub 2020 Nov 18. PMID: 33220583.
 74. Baddoo, D. R., Mills, A. A., Kullab, R. B., Al-Mashat, H., Andersen, N. B., Jørgensen, N. R., & Diemar, S. S. (2021). Metabolic bone disease in patients with epilepsy and the use of antiepileptic drugs – Insight from a Danish cross-sectional study. *Seizure*, 86, 29–34. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2021.01.008>
 75. Sivakova, N. A. et al. “Anticonvulsants impacting bone metabolism: interim results from a cross-sectional study.” *Epilepsy and paroxysmal conditions* (2024): n. pag.
 76. Novitskaya Y, Schulze-Bonhage A, Schütz E, Hirsch M. Effects of One-Year Anti-seizure Treatment with Add-On Cenobamate on Bone Density and Bone Turnover in Adults with Drug-Resistant Focal Epilepsy: An Observational Study. *CNS Drugs.* 2025 Jan;39(1):95-106. doi: 10.1007/s40263-024-01137-5. Epub 2024 Dec 5. PMID: 39638959; PMCID: PMC11695382)
 77. Roberti R, De Caro C, Iannone LF, Zaccara G, Lattanzi S, Russo E. Pharmacology of cenobamate: mechanism of action, pharmacokinetics, drug-drug interactions and tolerability. *CNS Drugs.* 2021;35(6):609–18. <https://doi.org/10.1007/s40263-021-00819-8>. (Epub 2021 May 16 PMID: 33993416).
 78. Jiang X, Xiong F, Wu S, Hong L, Lin Z, Lin Z, Huang X. Effects of levetiracetam on bone mineral density and bone metabolism in patients with epilepsy: A systematic review and meta-analysis. *Epilepsy Behav.* 2024 Sep;158:109925. doi: 10.1016/j.yebeh.2024.109925. Epub 2024 Jul 2. PMID: 38959743.
 79. Josephson CB, Gonzalez-Izquierdo A, Denaxas S, Sajobi TT, Klein KM, Wiebe S. Independent Associations of Incident Epilepsy and Enzyme-Inducing and Non-Enzyme-Inducing Antiseizure Medications with the Development of Osteoporosis. *JAMA Neurol.* 2023 Aug 1;80(8):843-850. doi: 10.1001/jamaneurol.2023.1580. PMID: 37306981; PMCID: PMC10262059.

80. Kelly RR, Sidles SJ, LaRue AC. Effects of Neurological Disorders on Bone Health. *Front Psychol.* 2020 Nov 30;11:612366. doi: 10.3389/fpsyg.2020.612366. PMID: 33424724; PMCID: PMC7793932.
81. Kanis JA, Melton 3rd LJ, Christiansen C, Johnston CC, Khaltsev N. The diagnosis of osteoporosis. *J Bone Miner Res* 9(8):1137–41. 1994
82. Compston J., Cooper A., Cooper C., Gittoes N., Gregson C., Harvey N., et al. UK clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis. *Arch Osteoporos.* 2017;12(1)
83. Bonjour P, Clark P, Cooper C, Dawson-Hughes B, De Laet C, Delmas P, et al. WHO scientific group on the assessment of osteoporosis at primary health care level. Summary Meeting Report, Brussels, Belgium, 5-7 May 2004. World Health Organisation; 2004
84. Salari, N., Darvishi, N., Bartina, Y. et al. Global prevalence of osteoporosis among the world older adults: a comprehensive systematic review and meta-analysis. *J Orthop Surg Res* 16, 669 (2021). <https://doi.org/10.1186/s13018-021-02821-8>
85. Kanis, J.A., et al., A reference standard for the description of osteoporosis. *Bone* 2008. 42: p. 467-75
86. Kanis, J.A., et al., SCOPE 2021: A New Scorecard for Osteoporosis in Europe. *Arch Osteoporos*, 2021, 16(1):82.
87. Pasco JA, Holloway-Kew KL, Hyde NK, Tembo MC, Rufus PG, Sui SX, Berk M, Kotowicz MA. Pretiree lifestyles in relation to musculoskeletal health: cross-sectional data from the Geelong Osteoporosis Study. *JCSM Clinical Reports.* 2018;3:1-12
88. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *JAMA* 2001;285(6):785-95. [DOI: 10.1001/ jama.285.6.785] [PMID: 11176917]
89. Mirza F, Canalis E. Management of endocrine disease: secondary osteoporosis: pathophysiology and management. *European Journal of Endocrinology* 2015;173(3):R131-51. [DOI: 10.1530/ EJE-15-0118] [PMID: 25971649]
90. Melton LJ III, Crowson CS, O’Fallon WM. Fracture incidence in Olmsted County, Minnesota: Comparison of urban with rural rates and changes in urban rates over time. *Osteoporos Int.* 1999; 9:29–37

91. Sarafrazi N, Wambogo EA, Shepherd JA. Osteoporosis or Low Bone Mass in Older Adults: United States, 2017-2018. NCHS Data Brief. 2021 Mar;(405):1-8. PMID: 34029181
92. Andress DL, Ozuna J, Tirschwell D, Grande L, Johnson M, Jacobson AF, Spain W. Antiepileptic drug-induced bone loss in young male patients who have seizures. Arch Neurol. 2002 May;59(5):781-6. doi: 10.1001/archneur.59.5.781. PMID: 12020260.
93. 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 Apr;4(2):169-74. doi: 10.1016/s1525-5050(03)00036-2. PMID: 12697142.
94. Lado F, Spiegel R, Masur JH, Boro A, Haut SR. Value of routine screening for bone demineralization in an urban population of patients with epilepsy. Epilepsy Res. 2008 Feb;78(2-3):155-60. doi: 10.1016/j.epilepsyres.2007.11.003. Epub 2007 Dec 31. PMID: 18164901.
95. Lyngstad-Brechan MA, Taubøll E, Nakken KO, Gjerstad L, Godang K, Jemtland R, Bollerslev J. Reduced bone mass and increased bone turnover in postmenopausal women with epilepsy using antiepileptic drug monotherapy. Scand J Clin Lab Invest. 2008;68(8):759-66. doi: 10.1080/00365510802233442. PMID: 18618370.
96. Triantafyllou N, Lambrinoudaki I, Armeni E, Evangelopoulos EM, Boufidou F, Antoniou A, Tsivgoulis G. Effect of long-term valproate monotherapy on bone mineral density in adults with epilepsy. J Neurol Sci. 2010 Mar 15;290(1-2):131-4. doi: 10.1016/j.jns.2009.12.015. Epub 2010 Jan 6. PMID: 20056251.
97. Beerhorst K, Schouwenaars FM, Tan IY, Aldenkamp AP. Epilepsy: fractures and the role of cumulative antiepileptic drug load. Acta Neurol Scand. 2012 Jan;125(1):54-9. doi: 10.1111/j.1600-0404.2011.01509.x. Epub 2011 Mar 21. PMID: 21434876.
98. Beerhorst K, Tan IY, De Krom M, Verschuure P, Aldenkamp AP. Antiepileptic drugs and high prevalence of low bone mineral density in a group of inpatients with chronic epilepsy. Acta Neurol Scand. 2013 Oct;128(4):273-80. doi: 10.1111/ane.12118. Epub 2013 Mar 6. PMID: 23461582
99. Dussault PM, McCarthy D, Davis SA, Thakore-James M, Lazzari AA. High prevalence of vertebral fractures in seizure patients with normal bone density receiving chronic anti-epileptic drugs. Osteoporos Int. 2021 Oct;32(10):2051-2059. doi: 10.1007/s00198-021-05926-2. Epub 2021 Apr 6. PMID: 33822290.

100. Rashid H, Upadhyay AD, Pandey RM, Katyal J. Point prevalence of depression in persons with active epilepsy and impact of methodological moderators: A systematic review and meta-analysis. *Epilepsy Behav.* 2021 Dec;125:108394. doi: 10.1016/j.yebeh.2021.108394. Epub 2021 Nov 15. PMID: 34794012.
101. Eom CS, Lee HK, Ye S, et al. Use of selective serotonin reuptake inhibitors and risk of fracture: a systematic review and meta-analysis. *J Bone Miner Res.* 2012; 27:1186–1195
102. Wadhwa R, Kumar M, Talegaonkar S, et al. Serotonin reuptake inhibitors and bone health: A review of clinical studies and plausible mechanisms. *Osteoporos Sarcopenia.* 2017; 3:75–81
103. Gebara MA, Shea ML, Lipsey KL, et al. Depression, antidepressants, and bone health in older adults: a systematic review. *J Am Geriatr Soc.* 2014; 62:1434–1441
104. Ortuño MJ, Robinson ST, Subramanyam P, et al. Serotonin-reuptake inhibitors act centrally to cause bone loss in mice by counteracting a local anti-resorptive effect. *Nat Med.* 2016; 22:1170–1179
105. Kang S, Han M, Park CI, Jung I, Kim EH, Boo YJ, Kang JI, Kim SJ. Use of serotonin reuptake inhibitors and risk of subsequent bone loss in a nationwide population-based cohort study. *Sci Rep.* 2021 Jun 29;11(1):13461. doi: 10.1038/s41598-021-92821-9. PMID: 34188108; PMCID: PMC8241982
106. Devinsky O, Asato M, Camfield P, Geller E, Kanner A, Keller S et al. Delivery of epilepsy care to adults with intellectual and developmental disabilities *Neurology* 2015;85:1512–1521doi: [10.1212/WNL.0000000000002060](https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002060) [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
107. McGrother C, Bhaumik S, Thorp C, Hauck A, Branford D, Watson J: Epilepsy in adults with intellectual disabilities:Prevalence, associations and service implications *Seizure* 2006;15:376–386
doi: [10.1016/j.seizure.2006.04.002](https://doi.org/10.1016/j.seizure.2006.04.002) [PubMed] [Google Scholar]
108. Winterhalder R, Shankar R. Bone health in adults with epilepsy and intellectual disability. *Br J Gen Pract.* 2022 Feb 24;72(716):100-101. doi: 10.3399/bjgp22X718553. PMID: 35210232; PMCID: PMC8884425.
109. Lee HY, Park JH, Lee H, Kim TW, Yoo SD. Does Hip Bone Density Differ between Paretic and Non-Paretic Sides in Hemiplegic Stroke Patients? and Its

- Relationship with Physical Impairment. *J Bone Metab.* 2020 Nov;27(4):237-246. doi: 10.11005/jbm.2020.27.4.237. Epub 2020 Nov 30. PMID: 33317227; PMCID: PMC7746477.
110. Sheridan KJ. Osteoporosis in adults with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol.*(2009) 51(Suppl 4):38. doi: 10.1111/j.1469-8749.2009.03432.x
 111. Chen CL, Ke JY, Wang CJ, Wu KP, Wu CY, Wong AM. Factors associated with bone density in different skeletal regions in children with cerebral palsy of various motor severities. *Dev Med Child Neurol.* (2011) 53:131. doi: 10.1111/j.1469-8749.2010.03809.x
 112. Won JH, Jung SH. Bone Mineral Density in Adults With Cerebral Palsy. *Front Neurol.* 2021 Sep 10;12:733322. doi: 10.3389/fneur.2021.733322. PMID: 34566876; PMCID: PMC8460852
 113. Kobau R, DiIorio CA, Price PH, Thurman DJ, Martin LM, Ridings DL, et al. Prevalence of epilepsy and health status of adults with epilepsy in Georgia and Tennessee: behavioral risk factor surveillance system, 2002. *Epilepsy Behav* 2004;5:358–66. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2004.02.007>
 114. Fernandez H, Cooke M, Patel T. Epilepsy and lifestyle behaviours related to bone health. *Epilepsia* 2019;60(11):2306-13. [DOI: 10.1111/epi.16351] [PMID: 31580495]
 115. Elliott JO, Jacobson MP. Bone loss in epilepsy: barriers to prevention, diagnosis, and treatment. *Epilepsy Behav* 2006;8:169–75. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2005.08.013>.
 116. Elliott JO, Jacobson MP, Seals BF. Self-efficacy, knowledge, health beliefs, quality of life, and stigma in relation to osteoprotective behaviors in epilepsy. *Epilepsy Behav* 2006;9:478–91. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2006.07.007>.
 117. Elliott JO, Seals BF, Jacobson MP. Use of the precaution adoption process model to examine predictors of osteoprotective behavior in epilepsy. *Seizure* 2007;16:424–37. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2007.02.016>
 118. Jain P, Patterson VH, Morrow JI. What people with epilepsy want from a hospital clinic. *Seizure* 1993;2:75–8. [https://doi.org/10.1016/S1059-1311\(05\)80106-2](https://doi.org/10.1016/S1059-1311(05)80106-2)
 119. Valmadrid C, Voorhees C, Litt B, Schneyer CR. Practice patterns of neurologists regarding bone and mineral effects of antiepileptic drug therapy. *Arch Neurol* 2001; 58:1369–74.

120. University of Sheffield. Fracture Risk Assessment Tool; 2008. <https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/index.aspx> van den Bergh JPW, van Geel TACM, Lems WF, Geusens PP. Assessment of individual fracture risk: FRAX and beyond. *Curr Osteoporosis Rep.* 2010; 8:131–7.
121. Kanis JA, Harvey NC, Johansson H, Oden A, McCloskey EV, Leslie WD. Overview of fracture prediction tools. *J Clin Densitom.* 2017;20(3):444–50
122. Miller AS, Ferastraoar V, Tabatabaie V, Gitlevich TR, Spiegel R, Haut SR. Are we responding effectively to bone mineral density loss and fracture risks in people with epilepsy? *Epilepsia Open.* 2020 Apr 14;5(2):240-247. doi: 10.1002/epi4.12392. PMID: 32524049; PMCID: PMC7278536
123. Nordqvist O, Björneld O, Brudin L, Wanby P, Nobin R, Carlsson M. A novel index to assess low energy fracture risks in patients prescribed antiepileptic drugs. *PLoS One.* 2021 Aug 26;16(8):e0256093. doi: 10.1371/journal.pone.0256093. PMID: 34437569; PMCID: PMC8389492.
124. HAHN TJ, BIRGE SJ, SCHARP CR, AVIOLI AV. Phenobarbital-induced alterations in Vitamin D metabolism. *J Clin Invest* 1972;51:741-748
125. Nakken KO, Taubøll E. Bone loss associated with use of antiepileptic drugs *Expert Opin Drug Saf.* 2010;9:561–71
126. Epilepsies. Diagnosis and management. NICE National Institute for Health and Care Excellence; 2012. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg137/resources/epilepsies-diagnosis-and-management-pdf-35109515407813>.
127. Andersen NB. Epilepsy and bone health. National treatment recommendations from the Danish Neurological Society; 2022. <https://neuro.dk/wordpress/nnbv/epilepsi-og-knoglesundhed/>.
128. MHRA. Antiepileptics: adverse effects on bone. *Drug Safety Update.* 2009;2(9):2.
129. Dobson R, Cock HR, Brex P, Giovannoni G. Vitamin D supplementation. *Pract Neurol.* 2018 Feb;18(1):35-42. doi: 10.1136/practneurol-2017-001720. Epub 2017 Sep 25. PMID: 28947637.
130. Fernandez H, Mohammed HT, Patel T. Vitamin D supplementation for bone health in adults with epilepsy: a systematic review. *Epilepsia* 2018;59(4):885-96. [DOI: 10.1111/epi.14015] [PMID: 29399794]

131. Sourbron J, Auvin S, Cabral-Lim L, Devlin A, Dlugos D, Hosny H, Marson T, Meador KJ, Patel AA, Penell PB, Riney K, Trinko E, Wiebe S, Lagae L. Vitamin D prophylaxis in persons with epilepsy? *Epilepsia*. 2024 Sep;65(9):2567-2579. doi: 10.1111/epi.18046. Epub 2024 Jun 22. PMID: 39494692.
132. EBM Guidelines 18.1.2014 <http://zdravstvo.gov.mk/wp-content/uploads/2015/08/Osteoporoza.pdf>
133. The World Bank. <https://blogs.worldbank.org/opendata/new-country-classifications-income-level-2018-2019> [accessed 15 October 2020].
134. Velinov G, Jakimovski B, Lesovski D, Ivanova Panova D, Frtunik D, Konopovska M. EHR system MojTermin: implementation and initial data analysis. *Stud Health Technol Inform* 2015; 210:872–6. <https://doi.org/10.3233/978-1-61499-512-8-872>.
135. Atanasovski, B., Bogdanović, M., Velinov, G., Stoimenov, L., Sahpaski, D. Transforming an enterprise e-health system from process oriented to model driven architecture. *enterprise information systems* 2017:159–62. doi:10.1080/17517575.2018.1521996.
136. Gavrilov G, Trajkovic V. New model of electronic health record: Macedonian case study. *J Emerg Res Sol ICT* 2016; 1:86–99. <https://doi.org/10.20544/ersict.02.16.p08>.
137. Atanasovski B, Bogdanovic M, Velinov G, Stoimenov L, Dimovski AS, Koteska B, et al. On defining a model driven architecture for an enterprise e-health system. *Enterp Inf Syst* 2018; 12:915–41. <https://doi.org/10.1080/17517575.2018.1521996>.
138. Smokovski I, Milenkovic T, Cho NH. First stratified diabetes prevalence data for Republic of Macedonia derived from the National eHealth System. *Diabetes Res Clin Pract* 2018;143:179–83. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2018.07.015>.
139. Ahmeti I, Bitovska I, Markovic S, Sukarova-Angelovska E, Jovanovska-Misevska S, Kocinski G. Growing prevalence and incidence of diabetes in Republic of Macedonia in the past 5 years based on data from the national system for electronic health records. *Open Access Maced J Med Sci* 2020;8:643–5. <https://doi.org/10.3889/oamjms.2020.5071>.
140. Mihajlovska, D., Smokovski, I., Kocinski, G., Bosevski, M., Petkovska, L., Disorders, M., et al. National prevalence of heart failure in type 2 diabetes patients derived from the National eHealth System and their access to treatment with SGLT2

- inhibitors or GLP-1 Receptor Agonists. *eprints.ugd.edu.mk/id/eprint/24109* 2017; 42:2017–9.
141. Women and Men in North Macedonia. State statistical office. <https://www.stat.gov.mk/Publikacii/Gender2019.pdf>.
 142. Newton CR, Logroscino G, Wiebe S, Theodore W, Buchhalter JR, Tomson T, et al. Standards for epidemiologic studies and surveillance of epilepsy. *Epilepsia* 2011; 52:2–26. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2011.03121.x>.
 143. Johnson EL, Krauss GL, Lee AK, Schneider ALC, Dearborn JL, Kucharska-NewtonAM, et al. Association between Midlife Risk Factors and Late-Onset Epilepsy: Results from the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *JAMA Neurol* 2018; 75:1375–82.
 144. Liu S, Yu W, Lü Y. The causes of new-onset epilepsy and seizures in the elderly. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2016; 12:1425–34.
 145. Sen A, Jette N, Husain M, Sander JW. Epilepsy in older people. *Lancet* 2020; 395:73548.
 146. Balestrini S, Arzimanoglou A, Blümcke I, Scheffer IE, Wiebe S, Zelano J, et al. QSeminar of Epileptology The aetiologies of epilepsy. *Epileptic Disord* 2021; 23:1–16.
 147. Walsh S, Donnan J, Fortin Y, Sikora L, Morrissey A, Collins K, et al. A systematic review of the risks factors associated with the onset and natural progression of epilepsy. *Neurotoxicology* 2017; 61:64–77.
 148. Ng S, Hauser A, Brust J, Susser M. Hypertension and the risk of new-onset unprovoked seizures. *Neurology* 1993; 43 (2) 425
 149. Genant HK, Wu CY, van Kuijk C, Nevitt MC. Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique. *J Bone Miner Res* 1993; 8: 1137-1148.
 150. Holick MF, Binkley NC, Bischoff- Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96:1911–30
 151. Thomas L. Calcium (Ca). In: Thomas L, ed. *Clinical laboratory diagnostics. Use and assessment of clinical laboratory results*. Frankfurt/Main: THBooks Verlagsgesellschaft, 1998:231-241.

152. World Health Organization. Obesity: Preventing and managing the global epidemic Report of a WHO consultation. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/42330> (19.03.2023).
153. Craig CL, Marshall AL, Sjöström M, et al. International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity. *Med Sci Sports Exerc.* 2003; 35(8): 1381–1395, doi: 10.1249/01.MSS.0000078924.61453.FB, indexed in Pubmed: 12900694.
154. Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS, Lewiecki EM, Tanner B, Randall S, Lindsay R; National Osteoporosis Foundation. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2014 Oct;25(10):2359-81. doi: 10.1007/s00198-014-2794-2. Epub 2014 Aug 15. Erratum in: *Osteoporos Int.* 2015 Jul;26(7):2045-7. doi: 10.1007/s00198-015-3037-x. PMID: 25182228; PMCID: PMC4176573.
155. Hakami T, O'Brien TJ, Petty SJ, Sakellarides M, Christie J, Kantor S, Todaro M, Gorelik A, Seibel MJ, Yerra R, Wark JD. Monotherapy with Levetiracetam Versus Older AEDs: A Randomized Comparative Trial of Effects on Bone Health. *Calcif Tissue Int.* 2016 Jun;98(6):556-65. doi: 10.1007/s00223-016-0109-7. Epub 2016 Feb 3. PMID: 26842957.
156. Syvertsen M, Nakken KO, Edland A, Hansen G, Hellum MK, Koht J. Prevalence and etiology of epilepsy in a Norwegian county-A population based study. *Epilepsia.* 2015 May;56(5):699-706. doi: 10.1111/epi.12972. Epub 2015 Mar 25. PMID: 25810072.
157. Coste J, Mandereau-Bruno L, Carcaillon-Bentata L, Mikaeloff Y, Bouilleret V. Prevalence, demographic and spatial distribution of treated epilepsy in France in 2020: a study based on the French national health data system. *J Neurol.* 2024 Jan;271(1):519-525. doi: 10.1007/s00415-023-11953-2. Epub 2023 Oct 3. PMID: 37787813; PMCID: PMC10770219.
158. Hernández-Ronquillo L, Thorpe L, Pahwa P, Téllez-Zenteno JF. Secular trends and population differences in the incidence of epilepsy. A population-based study from Saskatchewan, Canada. *Seizure.* 2018 Aug;60:8-15. doi: 10.1016/j.seizure.2018.05.018. Epub 2018 May 28. PMID: 29864609.
159. Ip Q, Malone DC, Chong J, Harris RB, Labiner DM. An update on the prevalence and incidence of epilepsy among older adults. *Epilepsy Res* 2018;139:107–12.<https://doi.org/10.1016/j.epilepsyres.2017.11.022>. Jan.

160. Beghi E, Giussani G. Aging and the epidemiology of epilepsy. *Neuroepidemiology* 2018;216–23. <https://doi.org/10.1159/000493484>.
161. Feigin VL, Norrving B, Mensah GA. Global burden of stroke. *Circ Res* 2017; 120:439–48. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.308413>
162. Timmis A, Townsend N, Gale C, Grobbee R, Maniadakis N, Flather M, et al. European Society of Cardiology: cardiovascular disease statistics 2017. *Eur Heart J* 2018; 39:508–77. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx628>
163. Kishk N, Mourad H, Ibrahim S, Shamloul R, Al-Azazi A, Shalaby N. Sex differences among epileptic patients: a comparison of epilepsy and its impacts on demographic features, clinical characteristics, and management patterns in a tertiary care hospital in Egypt. *Egypt J Neurol Psychiatry Neurosurg* 2019;55:1–8. <https://doi.org/10.1186/s41983-019-0078-7>.
164. McHugh JC, Delanty N. Chapter 2 epidemiology and classification of epilepsy. Gender comparisons. *Int Rev Neurobiol* 2008;83:11–26. [https://doi.org/10.1016/S0074-7742\(08\)00002-0](https://doi.org/10.1016/S0074-7742(08)00002-0).
165. Christensen J, Kjeldsen MJ, Andersen H, Friis ML, Sidenius P.. Gender differences in epilepsy. *Epilepsia* 2005;46(6):956–60. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2005.51204.x>
166. Nguyen R, Fiest KM, McChesney J, Kwon CS, Jette N, Frolkis AD, et al. The international incidence of traumatic brain injury: a systematic review and metaanalysis. *Can J Neurol Sci* 2016;43:774–85. <https://doi.org/10.1017/cjn.2016.290>.
167. Feigin VL, Krishnamurthi RV, Parmar P, Norrving B, Mensah GA, Bennett DA, et al. Update on the global burden of ischemic and hemorrhagic stroke in 1990–2013: the GBD 2013 study. *Neuroepidemiology* 2015; 45:161–76. <https://doi.org/10.1159/000441085>.
168. Balestrini S, Arzimanoglou A, Blümcke I, Scheffer IE, Wiebe S, Zelano J, et al. Seminar of Epileptology The aetiologies of epilepsy. *Epileptic Disord* 2021; 23:1–16.
169. Shorvon SD. The causes of epilepsy: Changing concepts of etiology of epilepsy over the past 150 years. *Epilepsia* 2011; 52:1033–44.
170. Pitkänen A, Roivainen R, Lukasiuk K. Development of epilepsy after ischaemic stroke. *Lancet Neurol* 2016; 15:185–97.
171. James SL, Bannick MS, Montjoy-Venning WC, Lucchesi LR, Dandona L, Dandona R, et al. Global, regional, and national burden of traumatic brain injury and

- spinal cord injury,1990-2016: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol* 2019; 18:56–87.
172. Navarro- CA-DA, Metcalf T, Burneo JG. Prevalence and incidence of epilepsy in LatinAmerica and the Caribbean: A systematic review and meta- - analysis of population- - based studies. *Epilepsia* 2021; 62:1–13.
 173. Giussani G, Bianchi E, Beretta S, Carone D, Difrancesco JC, Stabile A, et al.Comorbidities in patients with epilepsy: frequency, mechanisms and effects on long-term outcome. *Epilepsia* 2021;1–10. <https://doi.org/10.1111/epi.17022>
 174. Josephson CB, Engbers JDT, Sajobi TT, Wiebe S. Adult-onset epilepsy is defined by phenotypic clusters with unique comorbidities and risks of death. *Epilepsia* 2021; 62:2036–47. <https://doi.org/10.1111/epi.v62.910.1111/epi.16996>.
 175. Cvetkovska E, Panov S, Kuzmanovski I. Clinical genetic study in Juvenile myoclonic epilepsy. *Seizure*2014;23:9035.<https://doi.org/10.1016/j.seizure.2014.07.011>.
 176. Asadi-Pooya AA, Emami M, Sperling MR. Age of onset in idiopathic (genetic) generalized epilepsies: clinical and EEG findings in various age groups. *Seizure* 2012; 21:417–21. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2012.04.004>.
 177. Marini C, King MA, Archer JS, Newton MR, Berkovic SF. Idiopathic generalise epilepsy of adult onset: clinical syndromes and genetics. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74:192–6. <https://doi.org/10.1136/jnnp.74.2.192>.
 178. Olivé-Gadea M, Requena M, Fonseca Hernández E, Quintana M, Santamarina E,Abraira del Fresno L, et al. Etiology, seizure type, and prognosis of epileptic seizures in the emergency department. *Epilepsy Behav* 2019;92:327–31.<https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2018.12.008>.
 179. Roivainen R, Haapaniemi E, Putaala J, Kaste M, Tatlisumak T. Young adult ischaemic stroke related acute symptomatic and late seizures: risk factors. *Eur J Neurol* 2013;20:1247–55. <https://doi.org/10.1111/ene.12157>.
 180. Brodtkorb E. The diversity of epilepsy in adults with severe developmental disabilities: age at seizure onset and other prognostic factors. *Seizure* 1994;3:277–85. [https://doi.org/10.1016/S1059-1311\(05\)80175-X](https://doi.org/10.1016/S1059-1311(05)80175-X).
 181. Ng SKC, Brust JCM, Hauser WA, Susser M. Illicit drug use and the risk of new onset seizures. *Am J Epidemiol* 1990; 132:47–57. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a115642>.

182. Chandrasekaran V, Pasco JA, Stuart AL, Brennan-Olsen SL, Berk M, Hodge JM, Samarasinghe RM, Williams LJ. Anticonvulsant use and bone health in a population-based study of men and women: cross-sectional data from the Geelong Osteoporosis Study. *BMC Musculoskelet Disord*. 2021 Feb 11;22(1):172. doi: 10.1186/s12891-021-04042-w. PMID: 33573610; PMCID: PMC7879513.
183. Ensrud KE, Walczak TS, Blackwell T, Ensrud ER, Bowman PJ, Stone KL. Antiepileptic drug use increases rates of bone loss in older women: a prospective study. *Neurology*. 2004 Jun 8;62(11):2051-7. doi: 10.1212/01.wnl.0000125185.74276.d2. PMID: 15184613.
184. Petty SJ, Paton LM, O'Brien TJ, Makovey J, Erbas B, Sambrook P, Berkovic SF, Wark JD. Effect of antiepileptic medication on bone mineral measures. *Neurology*. 2005 Nov 8;65(9):1358-65. doi: 10.1212/01.wnl.0000180910.72487.18. PMID: 16275821.
185. D, Johnell O, Wedel H. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. *Br Med J*1996;312:1254–9.
186. 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;58:1349–53
187. El-Hajj Fuleihan G, Dib L, Yamout B, Sawaya R, Mikati MA. Predictors of bone density in ambulatory patients on antiepileptic drugs. *Bone*. 2008 Jul;43(1):149-155. doi: 10.1016/j.bone.2008.03.002. Epub 2008 Mar 15. PMID: 18467202.
188. (Stephen et al- Stephen LJ, McLellan AR, Harrison JH, Shapiro D, Dominiczak MH, Sills GJ, Brodie MJ. Bone density and antiepileptic drugs: a case-controlled study. *Seizure*. 1999 Sep;8(6):339-42. doi: 10.1053/seiz.1999.0301. PMID: 10512774.
189. Beniczky et al., 2012- Beniczky SA, Viken J, Jensen LT, Andersen NB. Bone mineral density in adult patients treated with various antiepileptic drugs. *Seizure*. 2012 Jul;21(6):471-2. doi: 10.1016/j.seizure.2012.04.002. Epub 2012 Apr 26. PMID: 22541979.
190. Boluk et al., 2004 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 Jul;50(1):93-7. doi: 10.1016/j.phrs.2003.11.011. PMID: 15082034.

191. Yi Guo, 2020 Guo Y, Lin Z, Huang Y, Yu L. Effects of valproate, lamotrigine, and levetiracetam monotherapy on bone health in newly diagnosed adult patients with epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2020 Dec;113:107489. doi: 10.1016/j.yebeh.2020.107489. Epub 2020 Nov 18. PMID: 33220583.
192. Kim, S.H., Lee, J.W., Choi, K.-G., Chung, H.W., Lee, H.W., 2007. A 6-month longitudinal study of bone mineral density with antiepileptic drug monotherapy. *Epilepsy Behav.* 10, 291–295. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2006.11.007>.
193. Koo, D.L., Hwang, K.J., Han, S.W., Kim, J.Y., Joo, E.Y., Shin, W.-C., Lee, H.W., Seo, D.-W., Hong, S.B., 2014. Effect of oxcarbazepine on bone mineral density and biochemical markers of bone metabolism in patients with epilepsy. *Epilepsy Res.* 108, 442–447. <https://doi.org/10.1016/j.epilepsyres.2013.09.009>.
194. Shiek Ahmad, B., O'Brien, T.J., Gorelik, A., Hill, K.D., Wark, J.D., 2016. Bone mineral changes in epilepsy patients during initial years of antiepileptic drug therapy. *J. Clin. Densitom.* 19, 450–456. <https://doi.org/10.1016/j.jocd.2016.07.008>
195. Feinstein A. Pre-therapeutic classification of co-morbidity in chronic disease. *J Chronic Dis* 1970; 23: 455–68
196. Gebauer-Bukurov, Ksenija Ervin, Nikolasevic, Zeljka Dragomir; Hajder, Dragica Stevan¹; Zivanovic, Zeljko Dragan; Bugarski Ignjatovic, Vojislava Vojislav. Evaluation of Symptoms of Depression and Anxiety in Adolescents with Epilepsy in a Tertiary-Level Medical Center in Serbia. *Annals of Indian Academy of Neurology* 22(4): p 419-425, Oct–Dec 2019. | DOI: 10.4103/aian.AIAN_239_18
197. Zis P Zis P, Yfanti P, Siatouni A, Tavernarakis A, Gatzonis S. Determinants of depression among patients with epilepsy in Athens, Greece. *Epilepsy Behav.* 2014 Apr; 33:106-9. doi: 10.1016/j.yebeh.2014.02.024. Epub 2014 Mar 18. PMID: 24657500.
198. Hajder D Hajder D, Sekulić S, Ignjatović VB, Popović S, Popović N, Nikolašević Ž, Bukurov KG. Clinical and sociodemographic predictors of depressive symptoms in epilepsy patients in a single tertiary epilepsy center. *Acta Neurol Belg.* 2024 Sep 5. doi: 10.1007/s13760-024-02632-8. Epub ahead of print. PMID: 39231908.
199. Shadid AM et al Shadid AM, Alsaber N, Aldawish RA, Humaid HM, AlMubarak F, Alazwari LS, Alosaimi NS, Alkhalidi D, Alhumud MH, Shadid AM, Al Zahrani N. Depression and anxiety among patients with epilepsy: A cross-sectional study from Riyadh, Saudi Arabia. *J Family Med Prim Care.* 2024

- Feb;13(2):549-555. doi: 10.4103/jfmmpc.jfmmpc_834_23. Epub 2024 Mar 6. PMID: 38605782; PMCID: PMC11006070.
200. Addis B et al Addis B, Wolde M, Minyihun A, Aschalew AY. Prevalence of depression and associated factors among patients with epilepsy at the University of Gondar Comprehensive Specialized Hospital, Northwest Ethiopia, 2019. PLoS One. 2021 Oct 25;16(10):e0257942. doi: 10.1371/journal.pone.0257942. PMID: 34695130; PMCID: PMC8544874.
 201. Sah SK, Rai N, Sah MK, Timalsena M, Oli G, Katuwal N, Rajbhandari H. Comorbid depression and its associated factors in patients with epilepsy treated with single and multiple drug therapy: A cross-sectional study from Himalayan country. *Epilepsy Behav.* 2020 Nov;112:107455. doi: 10.1016/j.yebeh.2020.107455. Epub 2020 Oct 1. PMID: 33181908.
 202. Kadima N, Kobau R, Zack M, Helmers S, and the Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Comorbidity in adults with epilepsy— United States, 2010. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2013; 62: 849–53.
 203. Zhang J, Zhang K, Shi H, et al. A cross-sectional study to evaluate the associations between hypertension and osteoporosis in Chinese postmenopausal women. *Int J Clin Exp Med* 2015; 8:21194–2200. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
 204. Cappuccio FP, Meilahn E, Zmuda JM, et al. High blood pressure and bone-mineral loss in elderly white women: a prospective study. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Lancet* 1999;354:971–5. [[DOI](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
 205. Hu Z, Yang K, Hu Z, Li M, Wei H, Tang Z, Chen B, Su C, Cai D, Xu J. Determining the association between hypertension and bone metabolism markers in osteoporotic patients. *Medicine (Baltimore)*. 2021 Jun 18;100(24):e26276. doi: 10.1097/MD.00000000000026276. PMID: 34128860; PMCID: PMC8213284.
 206. Huang Y, Ye J. Association between hypertension and osteoporosis: a population-based cross-sectional study. *BMC Musculoskelet Disord.* 2024 Jun 3;25(1):434. doi: 10.1186/s12891-024-07553-4. PMID: 38831414; PMCID: PMC11149290.
 207. Perez-Castrillon JL, Justo I, Sanz-Cantalapiedra A, et al. Effect of the antihypertensive treatment on the bone mineral density and osteoporotic fracture. *Curr Hypertens Rev* 2005;1:61–6. [[Google Scholar](#)]

208. Luo W, Li X, Zhou Y, Xu D, Qiao Y. Correlation between bone mineral density and type 2 diabetes mellitus in elderly men and postmenopausal women. *Sci Rep.* 2024 Jul 2;14(1):15078. doi: 10.1038/s41598-024-65571-7. PMID: 38956260; PMCID: PMC11219895.
209. Wilner AN, Sharma BK, Soucy A, Thompson A, Krueger A. Common comorbidities in women and men with epilepsy and the relationship between number of comorbidities and health plan paid costs in 2010. *Epilepsy Behav.* (2014) 32:15–20. 10.1016/j.yebeh.2013.12.032 [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
210. Mintzer S, Yi M, Hegarty S, Maio V, Keith S. Hyperlipidemia in patients newly treated with anticonvulsants: A population study. *Epilepsia.* 2020 Feb;61(2):259–266. doi: 10.1111/epi.16420. Epub 2020 Jan 7. PMID: 31912492.
211. Isojärvi JT, Pakarinen AJ, Myllylä VV. Serum Lipid Levels During Carbamazepine Medication: A Prospective Study. *Arch Neurol.* 1993;50(6):590–593. doi:10.1001/archneur.1993.00540060030012
212. Capovilla G., Kaufman K.R., Perucca E., et al. Epilepsy, seizures, physical exercise, and sports: a report from the ILAE Task Force on Sports and Epilepsy. *Epilepsia.* 2016; 57 (1): 6–12. <http://doi.org/10.1111/epi.13261>.
213. Cheraghi Z, Doosti-Irani A, Almasi-Hashiani A, Baigi V, Mansournia N, Etminan M, Mansournia MA. The effect of alcohol on osteoporosis: A systematic review and meta-analysis. *Drug Alcohol Depend.* 2019 Apr 1;197:197–202. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2019.01.025. Epub 2019 Feb 27. PMID: 30844616.
214. Thompson AR, Joyce M, Stratton K, Orwoll ES, Carlson HL, Carlson NL, Marshall LM. Lifetime Smoking History and Prevalence of Osteoporosis and Low Bone Density in U.S. Adults, National Health and Nutrition Examination Survey 2005–2010. *J Womens Health (Larchmt).* 2023 Mar;32(3):323–331. doi: 10.1089/jwh.2022.0153. Epub 2022 Nov 18. PMID: 36399604.
215. Li H, Wallin M, Barregard L, Sallsten G, Lundh T, Ohlsson C, Mellström D, Andersson EM. Smoking-Induced Risk of Osteoporosis Is Partly Mediated by Cadmium From Tobacco Smoke: The MrOS Sweden Study. *J Bone Miner Res.* 2020 Aug;35(8):1424–1429. doi: 10.1002/jbmr.4014. Epub 2020 Apr 6. PMID: 32191351
216. Santos A., Bakker A.D., Zandieh-Doulabi B., et al. Pulsating fluid flow modulates gene expression of proteins involved in Wnt signaling pathways in osteocytes. *J Orthop Res.* 2009; 27 (10): 12807. <https://doi.org/10.1002/jor.20888>.

217. Robling A.G., Turner C.H. Mechanical signaling for bone modeling and remodeling. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr.* 2009; 19 (4): 319–38.
<https://doi.org/10.1615/critreveukargeneexpr.v19.i4.50>.
218. Reife R, Pledger G, Wu SC. Topiramate as add-on therapy: pooled analysis of randomized controlled trials in adults. *Epilepsia.* 2000;41(S1):66-71. doi: 10.1111/j.1528-1157.2000.tb02175.x. PMID: 10768304
219. Bathe, J., Zutshi, D., Marawar, R., Basha, M., & Shah, A. (2017). Vitamin D and bone mineral density in epilepsy patients (P4.236). *Neurology*, 88(16 Supplement). https://doi.org/10.1212/WNL.88.16_supplement.P4.236
220. Albaghdadi, O., Alhalabi, M.S., Alourfi, Z., Youssef, L.A., 2016. Bone health and vitamin D status in young epilepsy patients on valproate monotherapy. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 146, 52–56. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2016.04.019>.
221. Ashjazadeh N, Zamani A, Pourjafar M, Omrani GR. Bone density of ambulatory adult patients receiving long-term anticonvulsant drug therapy. *Arch Iran Med.* 2009 Nov;12(6):550-4. PMID: 19877746.
222. Teagarden DL, Meador KJ, Loring DW. Low vitamin D levels are common in patients with epilepsy. *Epilepsy Res.* 2014 Oct;108(8):1352-6. doi: 10.1016/j.epilepsyres.2014.06.008. Epub 2014 Jul 6. PMID: 25060996; PMCID: PMC4149948.
223. Liu Y, Gong C, Li J, Ning X, Zeng P, Wang L, Lian B, Liu J, Fang L, Guo J. Vitamin D content and prevalence of vitamin D deficiency in patients with epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *Front Nutr.* 2024 Aug 30;11:1439279. doi: 10.3389/fnut.2024.1439279. PMID: 39279896; PMCID: PMC11392846.
224. Lambrinoudaki I, Kaparos G, Armeni E, Alexandrou A, Damaskos C, Logothetis E, et al. BsmI vitamin D receptor's polymorphism and bone mineral density in men and premenopausal women on long-term antiepileptic therapy. *Eur J Neurol.* 2011;18:93–8. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2010.03103.X>
225. Phabphal K, Geater A, Limapichart K, Sathirapanya P, Setthawatcharawanich S, Witeerungrot N, et al. The association between BsmI polymorphism and bone mineral density in young patients with epilepsy who are taking phenytoin. *Epilepsia.* 2013; 54:249–55. <https://doi.org/10.1111/epi.12049>