

# 항간질약물이 갑상선 호르몬 및 지질 지표에 미치는 영향

박상원 · 조용원 · 이현아 · 손성일 · 이 형 · 임정근 · 이상도

계명대학교 의과대학 신경과학교실

## Effects of Antiepileptic Drugs on Thyroid Hormones and Lipid Profiles

Sang-Won Park, M.D., Yong-Won Cho, M.D., Hyun-Ah Yi, M.D., Sung-Il Sohn, M.D.,  
Hyung Lee, M.D., Jeong-Geun Lim, M.D. and Sang-Doe Yi, M.D.

Department of Neurology, Keimyung University, College of Medicine, Daegu, Korea

**Purpose** : It is known that serum thyroid hormones and lipid profiles are affected by the different biotransformation pathways of antiepileptic drugs (AEDs). The aim of this study was to evaluate thyroid functions and lipids in epileptic patients taking AEDs.

**Methods** : We prospectively examined serum thyroid hormone concentrations and lipid profiles in 45 patients with epilepsy and compared them with 45 healthy age- and sex-matched controls. We measured serum free T4 (FT4), thyroid stimulating hormone (TSH), thyroid peroxidase antibody (TPO-ab), thyroid globulin antibody (TG-ab), total cholesterol, low density lipoprotein (LDL), high density lipoprotein (HDL) and triglycerides (TG). To analyze, the patient groups were divided into two groups : 36 patients using hepatic enzyme inducing AEDs and 9 patients using non-enzyme-inducing AEDs.

**Results** : Mean age, sex and body mass index (BMI) were not different in both groups. The serum free T4 level of all patients was lower than that of the control group ( $p < 0.05$ ). The serum free T4

level of the patients taking hepatic enzyme inducing AEDs was lower than that of the control group. TSH, TPO-ab and TG-ab levels were not different in both groups. There was no correlation between free T4 levels and the duration of therapy in the patient group. For lipids, LDL, HDL, TG and total cholesterol, levels were not different in both groups.

**Conclusions** : Hepatic enzyme inducing AEDs led to a decrease in free T4 levels but the TSH level remained normal. These findings seem to be not only due to liver enzyme induction but also hypothalamic interference of regulation of thyroid hormone production by the drugs. Lipid profiles were not significantly influenced by AEDs but further evaluation should be needed. (J Korean Epilep Soc 2004; 8(2):132-137)

**KEY WORDS** : Epilepsy · Antiepileptic drugs · Thyroid hormone · Lipid.

항간질약물인 페니토인을 복용함으로써 혈청 갑상선 호르몬 수치가 감소한다는 사실이 Oppenheimer 등<sup>1</sup>에 의해 최초로 보고된 이후, 카르바마제핀을 복용한 환자에서 혈청 갑상선 호르몬 수치가 감소한다는 보고<sup>2</sup> 등 항간질약물이 갑상선 호르몬에 미치는 영향에 대한 보고가 있었다.<sup>3-11</sup> 갑상선 호르몬에 영향을 미치는 기전으로 항간질약물이 간미소체 유도 작용으로 인해 갑상선 호르몬의 대사가 증가되어 혈청 수치가 감소하는 것으로 설명하며,<sup>12,13</sup> 최근에는 항간질약물이 시상하부의 갑상선 기능조절에 직접 작용할 것이라는 설명도 있었다.<sup>14</sup> 간미소체효소 비유도 항

간질약물인 발프로산에 대해서는 몇몇 연구들이 있으나, 혈청 갑상선 호르몬 수치가 감소한다는 보고가 있는가 하면<sup>15,16</sup> 변화가 없다는 보고도 있고<sup>6,17</sup> 오히려 증가한다는 보고들도 있어,<sup>9,18</sup> 그 영향에 관하여는 아직 명확하지 않다.

현재 항간질약물을 복용하는 환자를 진료함에 있어 갑상선 기능의 변화에 관해 관심을 가지고 진료하는 경우는 많지 않다. 하지만 갑상선 기능저하가 관상동맥 질환의 위험요소가 되고,<sup>19-24</sup> 항간질약물에 의한 중증의 갑상선기능저하증이 보고되어 있어<sup>25</sup> 간질환자들을 장기간 치료하는 경우 갑상선 기능변화에 관해 관심을 가지고 진료하는 것은 중요하다.

한편, 항간질약물은 혈청 콜레스테롤이나 고밀도 및 저밀도 지질단백수치에도 영향을 주는 것으로 보고되어 있다. Berlit 등<sup>26</sup>은 페니토인, 카르바마제핀을 복용하는 환자에서 혈청 저밀도 지질단백이 증가한다고 보고하였고, Hel-

Received 30 July 2004

Accepted 17 September 2004

**Corresponding author:** Yong-Won Cho, M.D., Department of Neurology, Keimyung University College of Medicine, 194, Dong-san-dong, Jung-gu, Daegu 700-712, Korea  
E-Mail: neurocho@dsmc.or.kr

denberg 등<sup>27</sup>은 카르바마제핀, 페노바비탈을 복용하는 환자에서 고밀도 지질단백이 증가한다고 보고하였다. 혈청 콜레스테롤을 비롯한 지질 지표들이 증가한다는 것은 이와 관련된 합병증이 일어날 수 있어 관심이 요구된다.

항간질약물이 갑상선 호르몬 및 지질에 어떠한 영향을 미치는 지에 관해 저자가 알기에 아직 우리나라에서 연구된 바가 없으며 이에 관한 분명한 지침도 없는 실정이다. 이에 본 저자는 항간질약물이 갑상선 기능과 지질 대사에 미치는 영향과 그와 관련된 기전을 알아보고자 본 연구를 실시하였다.

## 대상과 방법

### 대 상

본 연구는 계명대학교 동산의료원 간질센터에서 간질로 진단받고 항간질약물을 6개월 이상 복용중인 20세이상 간질환자 45명(남자 22명, 여자 23명)을 대상으로 하였다. 과거력상 정신이나 신체의 발달이상이 있는 경우와 과거 갑상선 질환을 앓았거나 현재 앓고 있는 경우, 간기능이나 소변검사가 이상이 있는 경우, 혈중 요소질소와 크레아틴 농도가 비정상인 경우, 급성 혹은 만성질환의 병력이 있는 경우, 스테로이드, 오오드제제, 피임제제 및 지질대사에 영향을 줄 수 있는 약물을 복용하고 있는 경우는 대상에서 제외하였다. 환자들은 모두 한가지 항간질약물, 즉 단일요법으로 치료 받는 경우를 대상으로 하였으며 복용약물 종류에 따른 환자 수는 카르바마제핀 30명, 페니토인 5명, 페노바비탈 1명 및 발프로산 9명이었다.

대조군은 항간질약물을 복용한 기왕력이 없고 환자군과 성별, 연령 및 체중 등이 비슷한 20세 이상의 건강한 성인 45명으로 하였다.

### 방 법

항간질약물을 복용하고 있는 남자와 여자 간질환자들을 대상으로 신장과 체중을 측정하여 체질량계수(body mass index, BMI : kg/m<sup>2</sup>)를 구하고, 검사전날 오후 9시부터 공복상태를 유지한 후 검사당일 오전 8시경 혈액 채취를 하였다. 채취한 혈액에서 유리 T4(free T4, FT4), 갑상선 자극 호르몬(thyroid stimulating hormone, TSH), 갑상선 과산화효소 항체(thyroid peroxidase antibody, TPO-ab), 갑상선 글로불린 항체(thyroid globulin antibody, TG-ab), 총 콜레스테롤(total cholesterol, TC), 저밀도 지질단백(low density lipoprotein, LDL), 고밀도 지질단백(high density lipoprotein, HDL), 트리글리세라이드(tri-

glyceride, TG), 유리 지방산(free fatty acid, FFA), 아포지질단백 A(apolipoprotein A, ApoA), 아포지질단백 B(apolipoprotein B, ApoB) 등을 측정하였다. TSH와 FT4는 독일 Beckmancoulter사의 Immunotech<sup>®</sup>으로 측정하였고, TG-ab는 Zentech<sup>®</sup> RIAZENCO Anti-Tg kit를 이용하여 측정하였다. TPO-ab는 독일 Immunotech<sup>®</sup> Anti-TPO RIA kit를 이용하여 측정하였고, 혈청 총콜레스테롤 및 지질단백들은 스위스의 Roche시약을 사용하여 측정하였다. 그리고, 환자군 전체, 간미소체효소 유도 항간질약물인 페니토인, 페노바비탈, 카르바마제핀을 복용한 군 및 간미소체효소 비유도 항간질약물인 발프로산을 복용한 군으로 나누어 대조군과 비교하였다.

모든 수치는 평균±표준편차로 표시하였으며, 통계처리와 자료의 분석은 SPSS/PC통계 프로그램(version 11.0, USA)을 이용하였다. 환자군과 대조군을 비교하기 위하여 Student t-test를 이용하였고, 약물 복용기간과 갑상선 호르몬수치와의 관계는 피어슨 상관분석을 이용하여 평가하였으며, p값이 0.05미만인 경우를 유의성이 있는 것으로 정의하였다.

## 결 과

환자군 연령 분포는 20세에서 51세까지 평균 31.2±7.7세였으며 남자 22명, 여자 23명이었다. 나이, 성별, BMI, 키, 몸무게는 환자군과 대조군에서 유의한 차이는 없었으며 약물 복용기간은 평균 51.8±28.2개월이었다(Table 1).

혈청 유리 T4를 측정하였을 때 환자군이 1.01±0.22 ng/dL로 대조군의 1.13±0.28 ng/dL보다 유의하게 낮았다(p<0.05). 갑상선 자극호르몬, 갑상선 과산화효소 항체 및 갑상선 글로불린 항체도 환자군에서 낮았으나 두 군간에 유의한 차이가 없었다(Table 2). 환자군을 간미소체효소 유도 항간질약물을 복용하는 군과 간미소체효소 비

**Table 1.** General characteristics of epileptic patients and controls

	Patients (n=45)	Controls (n=45)	p
Age (years)	31.2± 7.7	31.8± 8.5	NS
Sex (male/female)	22/23	22/23	NS
Height (cm)	164.3± 8.2	167.15± 8.5	NS
Weight (kg)	59.3±10.2	62.4±12.5	NS
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	21.8± 3.0	22.1± 3.1	NS
Duration of treatment (months)	51.8±28.24		

Values are mean±SD except sex (numbers)  
NS, not significant; BMI, body mass index.

**Table 2.** Thyroid hormone levels in epileptic patients and controls

	Patients (n=45)	Controls (n=45)	P
Free T4 (ng/dl)	1.01 ± 0.22	1.13 ± 0.28	<0.05
TSH (μIU/ml)	2.55 ± 2.14	2.78 ± 2.47	NS
TPO-Ab (U/ml)	7.62 ± 2.16	8.39 ± 3.40	NS
TG-Ab (U/ml)	12.07 ± 1.17	15.15 ± 5.21	NS

Values are mean ± SD.

TSH, thyroid stimulating hormone; NS, not significant; TPO-Ab, thyroid peroxidase antibody; TG-Ab, thyroid globulin antibody.

**Table 3.** Thyroid hormone levels in epileptic patients with enzyme inducing AEDs, valproate and controls

	Enzyme inducing AEDs (n=36)	Controls (n=45)	P
Free T4 (ng/dl)	0.96 ± 0.19	1.13 ± 0.28	<0.05
TSH (μIU/ml)	2.60 ± 1.29	2.78 ± 2.47	NS
TPO-Ab (U/ml)	8.27 ± 2.55	8.39 ± 3.40	NS
TG-Ab (U/ml)	13.05 ± 10.96	15.15 ± 5.21	NS

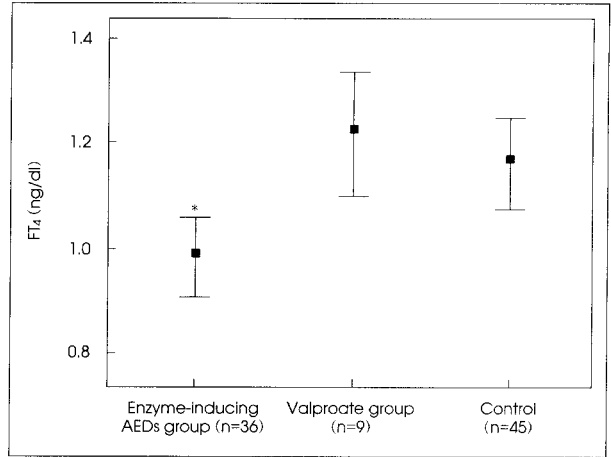
  

	Valproate group (n=9)	Controls (n=45)	P
Free T4 (ng/dl)	1.23 ± 0.22	1.13 ± 0.28	NS
TSH (μIU/ml)	2.35 ± 1.48	2.78 ± 2.47	NS
TPO-Ab (U/ml)	5.00 ± 3.28	8.39 ± 3.40	NS
TG-Ab (U/ml)	10.16 ± 4.71	15.15 ± 5.21	NS

AEDs, antiepileptic drugs; TSH, thyroid stimulating hormone; NS, not significant; TPO-Ab, thyroid peroxidase antibody; TG-Ab, thyroid globulin antibody.

유도 항 간질약물을 복용하는 군으로 나누어 대조군과 비교해 보았을 때, 간미소체효소 유도 항간질약물 약물을 복용하는 군에서 유리 T4가 0.96 ± 0.19 ng/dL로 대조군의 1.13 ± 0.28 ng/dL보다 낮았으나(p<0.05), 간미소체효소 비유도 항간질약물인 발프로산만을 복용하는 군에서는 대조군과 서로 유의한 차이는 없었다(Table 3) (Fig. 1). 간미소체효소 유도 항간질약물을 복용하는 군과 간미소체효소 비유도 항간질약물을 복용하는 군을 서로 비교해 보았을 때 간미소체효소 유도 항간질약물을 복용하는 군이 유의하게 유리 T4수치가 더 낮았고, 갑상선 자극호르몬이나 갑상선 과산화효소 항체, 갑상선 글로불린 항체는 두 군간에 차이가 없었다. 환자군에서 항간질약물의 복용기간에 따라 갑상선 호르몬수치의 변화를 비교해 보았을 때 항간질약물의 복용하는 기간과 갑상선 호르몬수치와는 상관관계가 없었다.

혈청 총콜레스테롤은 환자군에서 10명(22%), 대조군에서 3명(6.6%)이 정상보다 높았다. 저밀도 지질단백은 각각 9명(20%), 8명(19%), 트리글리세라이드는 10명(22%), 8명(19%)이 정상보다 높았으나 두 군간에 통계학적 차이는 없었다. 그 외 고밀도 지질단백, 유리 지방산, 아포지



**Figure 1.** Serum free thyroxine (FT<sub>4</sub>) level in patients with epilepsy receiving long term enzyme-inducing antiepileptic drugs (AEDs) or valproate and control subjects. The enzyme-inducing AEDs group showed decreased FT<sub>4</sub> level when compared with the control group. \*p<0.05

**Table 4.** Lipid profiles in epileptic patients and controls

	Patients (n=45)	Controls (n=45)	P
Cholesterol (mg/dl)	185.55 ± 41.36	172.37 ± 36.39	NS
Triglycerides (mg/dl)	136.17 ± 32.97	128.33 ± 36.62	NS
Free fatty acid (μEq/l)	616.31 ± 388.81	735.82 ± 276.73	NS
HDL (mg/dl)	50.13 ± 11.66	58.44 ± 16.66	NS
LDL (mg/dl)	109.75 ± 27.24	107.60 ± 24.93	NS
APO-A (mg/dl)	148.11 ± 24.73	142.91 ± 20.26	NS
APO-B (mg/dl)	81.68 ± 22.93	84.57 ± 20.23	NS

NS, not significant; HDL, high density lipoprotein; LDL, low density lipoprotein; APO-A, apo-lipoprotein A; APO-B, apo-lipoprotein B.

질단백 A, 아포지질단백 B를 측정하여 보았을 때도 항간질약물을 복용하는 군과 대조군 사이에 통계학적으로 유의한 차이는 없었다(Table 4). 간미소체효소 유도 항간질약물을 복용하는 군과 간미소체효소 비유도 항간질약물을 복용하는 군을 서로 비교해 보았을 때 혈청 지질지표들은 두 군간에 통계학적인 유의한 차이를 보이지 않았다. 물론 혈청 지질지표들의 수치변화와 항간질약물을 복용하는 기간사이에도 상관관계가 없었다.

## 고 찰

본 연구는 고전적(classic) 항간질약물 중 현재에도 많이 사용되는 페니토인, 페노바비탈, 카르바마제핀, 발프로산을 복용하는 환자들을 대상으로 갑상선 호르몬과 지질 대사에 미치는 영향을 분석한 결과 간미소체효소 유도약물을 복용하는 환자에서 유리 T4수치는 대조군에 비해 낮

았으나 갑상선 자극 호르몬은 큰 차이가 없었다. 이는 다른 보고들<sup>6-11</sup>과 비슷한 결과를 보인 것으로 대부분 환자들은 임상적으로 갑상선기능저하증의 증상을 보이지 않았고 체질량 지수를 비교해 보았을 때도 낮은 갑상선 호르몬 수치가 체중 증가와도 큰 연관성은 없었으나 대상환자 중 6명(13%)은 갑상선 호르몬의 수치가 정상보다 낮았는데 주목할 필요가 있겠다. 다른 보고에 의하면 항간질약물을 복용하면서 갑상선 기능저하증이 나타나며 약물 복용을 중단하면 저절로 호전된다고 하였으며<sup>28</sup> 카르바마제핀이나 페니토인을 복용하는 환자에서 떨어진 갑상선 호르몬 수치를 보상하기 위해 갑상선 크기가 커진다는 보고<sup>29</sup>도 있다. 그러므로 항간질약물을 복용하는 환자에 관심을 갖고 갑상선 호르몬 특히 유리 T4 수치를 정기적으로 측정해 보는 것이 도움이 될 것이다.

본 연구에서 혈청 갑상선 호르몬 수치가 감소되었으나 혈청 갑상선 자극 호르몬은 증가되지 않았는데 이에 관한 기전으로 다음과 같이 추측해 볼 수 있겠다. 먼저 혈청 갑상선 과산화효소 항체 및 갑상선 글로불린 항체가 증가하지 않아 자가면역 기전에 의한 갑상선 호르몬 변화는 아닐 것으로 추정된다. 그리고 간미소체효소 유도약물을 복용하는 환자에서는 갑상선 호르몬이 감소했지만 간미소체효소 비유도약물을 복용하는 환자들은 특별한 변화가 없었던 점을 볼 때 간미소체효소가 유도됨으로써 갑상선 호르몬의 대사가 증가했을 가능성이 있다. 하지만 옥시카르바제핀 같은 간미소체효소를 잘 유도하지 않는 약물을 복용한 경우에도 갑상선 호르몬 수치가 떨어질 수 있다는 보고<sup>14,30</sup>가 있고 본 연구결과에서 보듯이 갑상선 자극 호르몬이 정상인 점을 생각한다면 이것만이 주된 기전은 아닐 것이다. 카르바마제핀을 복용하는 환자에서 시상하부(hypothalamus)에서 분비되는 티로트로핀 분비 호르몬(thyrotrophin releasing hormone, TRH)에 대한 갑상선 자극 호르몬의 반응은 정상이므로 약물이 뇌하수체(pituitary gland) 기능에 이상을 초래한 것도 아니므로<sup>5,9</sup> 결국 항간질약물이 시상하부에 직접 작용해서 갑상선 호르몬 합성 조절을 방해할 것으로 추측된다.<sup>14</sup> 본 연구에서는 티로트로핀 분비 호르몬에 의한 갑상선 자극호르몬의 분비를 직접 측정해 보지않아 항간질약물의 시상하부에 대한 영향을 객관적으로 판단할 수는 없었던 아쉬움이 있었다. 다른 기전으로 카르바마제핀이 갑상선에서 요오드의 섭취를 방해할 것이라는 보고도 있다.<sup>31</sup>

발프로산이 갑상선 호르몬에 어떠한 영향을 미치는지에 관해서는 아직 분명치 않다.<sup>6,9,15,16,32</sup> 본 연구에서는 발프로산에 의한 갑상선 호르몬에 대한 변화는 관찰되지 않았

다. 하지만 발프로산을 복용하는 대상환자수가 9명으로 적어 이것으로 단정하기는 어려우며 향후 좀더 많은 환자들을 대상으로 추가적 연구가 필요하리라 생각된다.

항간질약물을 복용하는 기간과 갑상선 호르몬 수치와는 특별한 상관관계가 없었다. Isojarvi 등<sup>14</sup>은 카르바마제핀을 약 2개월 사용한 경우에도 호르몬 기능의 변화를 보고하여 장기간 약물을 복용하더라도 갑상선 기능저하가 없을 수 있는 반면 짧은 기간 복용하더라도 갑상선 질환이 올 수 있을 것으로 생각된다. 이와 관련된 향후 대규모 전향적 연구가 필요할 것이다.

본 연구에서 항간질약물을 복용하는 환자들의 지질지표들은 대조군과 차이가 없었다. 또한, 환자군을 간미소체효소 유도 및 비유도군으로 나누어 살펴보았을 때도 차이가 없었다. 과거 다른 보고들에 의하면 혈청 고밀도 지질단백 수치가 증가하는 것으로 알려져 있으며,<sup>33-35</sup> 저밀도 지질단백, 콜레스테롤, 트리글리세라이드 수치도 증가한다고 보고되어 있다.<sup>36-39</sup> 또한, 최근에는 혈청 고밀도 지질단백 수치는 변화없이 저밀도 지질단백, 콜레스테롤, 트리글리세라이드 수치가 증가하는 것으로 보고되었다.<sup>40</sup> 혈청 지질단백들의 수치 증감이 보고마다 결과가 다르게 나오고 있으며 이에 대한 기전설명도 다양하다. 카르바마제핀을 복용하는 환자에서는 이 약물이 간미소체효소 유도약물이므로 효소활성을 증가시켜 고밀도 지질단백의 주요 구성성분 합성을 유도하여 고밀도 지질단백 수치가 증가한다고 하였고<sup>37</sup> 발프로산인 경우 쥐 실험을 통해 약물이 간의 과산화소체의 베타-산화를 통해 혈청 저밀도 지질단백 수치가 감소한다고 하였다.<sup>40</sup> 최근에는 미소체 트리글리세라이드 전이 단백질(microsomal triglyceride transfer protein)의 과다발현이 혈청 지질단백 수치의 증가와 관련이 있는 것으로 보고되어<sup>42</sup> 항간질약물이 이 과정에서 어떻게 작용하는지는 앞으로 연구가 되어야 할 것이다. 그리고 이러한 혈청 지질지표들의 변화가 임상적으로 동맥경화증과 연관될 수 있기 때문에<sup>39,40,43-45</sup> 지질에 대한 영향에 대해서는 좀더 많은 환자들을 대상으로 추가적인 연구가 필요할 것으로 생각된다.

본 연구는 항간질약물을 6개월 이상 복용하는 환자에 있어 갑상선호르몬 수치가 감소됨을 확인하였다. 그러나 갑상선기능저하 증상이 나타나지는 않아 그 임상적 의의를 알 수 없지만 항간질약물 투여환자의 갑상선 기능을 추적한다면 중요한 의의를 찾을 수 있을 것이다. 본 연구의 경우 한가지 약만 복용하는 환자들을 대상으로 하였고 발작의 빈도가 갑상선 호르몬과 지질대사에 미치는 영향을 고려하지 못했으며, 약물복용 이전의 혈청 T4, TSH를 측정

하지 못한 제한점이 있다. 이에 향후 좀더 많은 환자들을 대상으로 두가지 이상의 약물을 복용하는 환자에 대한 연구와 함께 현재 많이 사용되는 새로운 항간질약물인 라모트리진, 토피라메이트, 옥시카르바제핀 및 가바펜틴 등이 갑상선 호르몬 및 지질에 미치는 영향에 관하여 전향적인 연구가 필요하겠따.

REFERENCES

1. Oppenheimer JH, Fisher LV, Nelson KM, et al. Depression of the serum protein-bound iodine level by diphenylhydantoin. *J Clin Endocrinol Metab* 1961;21:252-62.
2. Isojarvi JI, Pakarinen AJ, Myllyla VV. Thyroid function in epileptic patients treated with carbamazepine. *Arch Neurol* 1989;46:1175-8.
3. Smith PJ, Surks MI. Multiple effects of 5,5'-diphenylhydantoin on the thyroid hormone system. *Endocrine Rev* 1984;5:514-24.
4. Faber J, Lumholtz IB, Kirkegaard C, et al. The effects of phenytoin (diphenylhydantoin) on the extrathyroidal turnover of thyroxine, 3,5,3'-triiodothyronine, 3,3',5'-triiodothyronine in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1985;61:1093-9.
5. Surks MI, Defesi CR. Normal serum free thyroid hormone concentrations in patients treated with phenytoin or carbamazepine. *JAMA* 1996;275:1495-8.
6. Liewendahl K, Majuri H, Helenius T. Thyroid function test in patients on long-term treatment with various anticonvulsant drugs. *Clin Endocrinol* 1978;8:185-91.
7. Rootwelt K, Ganes T, Johannesen SI. Effect of carbamazepine, phenytoin and phenobarbital on serum levels of thyroid hormones and thyrotropin in humans. *Scand J Clin Lab Invest* 1978;38:731-6.
8. Strandjord RE, Aanderud S, Myking OL, et al. Influence of carbamazepine on serum thyroxine and triiodothyronine in patients with epilepsy. *Acta Neurol Scand* 1981;63:111-21.
9. Isojarvi JI, Pakarinen AJ, Ylipalosaari PJ, Myllyla VV. Serum hormones in male epileptic patients receiving anticonvulsant medication. *Arch Neurol* 1990;47:670-6.
10. Isojarvi JI, Airaksinen KEJ, Repo M, Pakarinen AJ, Salmela P, Myllyla VV. Carbamazepine, serum thyroid hormones and myocardial function in epileptic patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993;56:710-2.
11. Tiihonen M, Liewendahl K, Waltimo O, Ojala M, Valimaki 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.
12. Connell JMC, Rapeport WG, Gordon S. Changes in circulating thyroid hormones during short-term hepatic enzyme induction with carbamazepine. *Eur J Clin Pharmacol* 1984;26:453-6.
13. Isojarvi JI, Airaksinen KEJ, Mustonen JN. Thyroid and myocardial function after replacing carbamazepine by oxcarbazepine. *Epilepsia* 1995;36:810-6.
14. Isojarvi JI, Turka J, Pakarinen AJ, Kotila M, Rattya J, Myllyla VV. Thyroid function in men taking carbamazepine, oxcarbazepine, or valproate for epilepsy. *Epilepsia* 2001;42:930-4.
15. Fichsel H, Knopfle G. Effects of anticonvulsant drugs on thyroid hormones in epileptic children. *Epilepsia* 1978;19:323-36.
16. Bentsen KD, Gram L, Veje A. Serum thyroid hormones and blood folic acid during monotherapy with carbamazepine or valproate. *Acta Neurol Scand* 1983;67:235-41.
17. Larkin JG, Macphee GJ, Beastall GH, Brodie MJ. Thyroid hormone concentrations in epileptic patients. *Eur J Clin Pharmacol* 1989;36:213-6.

18. Ericsson UB, Bjerre I, Forsgren M, Ivarsson SA. Thyroglobulin and thyroid hormones in patients on long-term treatment with phenytoin, carbamazepine and valproic acid. *Epilepsia* 1985;26:594-6.
19. Bastenie PA, Vanhaelst L, Neve P, Staquet M. Preclinical hypothyroidism: a risk factor for coronary disease. *Lancet* 1971;1:203-4.
20. Bastenie PA, Vanhaelst L, Neve P. Coronary artery disease in hypothyroidism: Observations in preclinical myxoedema. *Lancet* 1976;2:1221-2.
21. Bastenie PA, Vanhaelst L, Goldstein J, Smets P. Asymptomatic autoimmune thyroiditis and coronary heart disease: cross sectional and prospective studies. *Lancet* 1977;2:155-8.
22. Anonymous. Subclinical hypothyroidism. *Lancet* 1986;1:251-2.
23. Bigos ST, Ridway EC, Kourides IA, Maloof F. Spectrum of pituitary alterations with mild and severe thyroid impairment. *J Clin Endocrinol Metab* 1978;46:317-25.
24. Tumbridge WMG, Evered DC, Hall R. Lipid profiles and cardiovascular disease in the Whickham area with particular reference to thyroid failure. *Clin Endocrinol (Oxford)* 1977;7:495-508.
25. Simko J, Horacek J, Wabertzinek G. Severe hypothyroidism as a complication of anticonvulsant treatment. *Epilepsia* 2004;45(3):292-3.
26. Berlit P, Krause KH, Heuk CC, Schellenberg B. Serum lipids and anticonvulsants. *Acta Neurol Scand* 1982;66:328-34.
27. Heldenberg D, Harel S, Holtzman M, Levtoov O, Tamir I. The effect of chronic anticonvulsant therapy on serum lipids and lipoproteins in epileptic children. *Neurology* 1983;33:510-2.
28. Aanderud S, Strandjord RE. Hypothyroidism induced by antiepileptic therapy. *Acta Neurol Scand* 1980;61:330-2.
29. Hegedus L, Hansen M, Luhdorf K. Increased frequency of goiter in epileptic patients on long-term phenytoin or carbamazepine treatment. *Clin Endocrinol* 1985;23:423-9.
30. Vainionpaa LK, Mikkonen K, Rattya J, et al. Thyroid function in girls with epilepsy with carbamazepine, oxcarbazepine, or valproate monotherapy and after withdrawal of medication. *Epilepsia* 2004;45:197-203.
31. Villa SM, Alexander NM. Carbamazepine (Tegretol) inhibits in vivo iodide uptake and hormone synthesis in rat thyroid glands. *Endocr Res* 1987;13:385-97.
32. Isojarvi JI, Pakarinen AJ, Myllyla VV. Thyroid function with antiepileptic drugs. *Epilepsia* 1992;33:142-8.
33. Luoma PV, Myllyla VV, Sotaniemi EA, Lehtinen IA, Hokkanen EJ. Plasma high-density lipoprotein cholesterol in epileptics treated with various anticonvulsants. *Eur Neurol* 1980;19:67-72.
34. Luoma PV, Myllyla VV, Hokkanen E. Relationship between plasma high-density lipoprotein cholesterol and anticonvulsant levels in epileptics. *J Cardiovasc Pharmacol* 1982;4:1024-7.
35. O'Neill B, Callaghan N, Stapleton M, Molloy W. Serum elevation of high density lipoprotein (HDL) cholesterol in epileptic patients taking carbamazepine or phenytoin. *Acta Neurol Scand* 1982;65:104-9.
36. Calandre EP, Rodriguez-Lopez C, Blazquez A, Cano D. Serum lipids, lipoproteins and apolipoproteins A and B in epileptic patients treated with valproic acid, carbamazepine or Phenobarbital. *Acta Neurol Scand* 1991;83:250-3.
37. Jouko IT, Isojarvi JI, Pakarinen AJ. Serum lipid levels during carbamazepine medication. *Arch Neurol* 1993;50:590-3.
38. Pita-Calandre E, Rodriguez-Lopez CM, Cano MD, Pena-Berna M. Serum lipids, lipoproteins and apolipoproteins in adult epileptic patients treated with carbamazepine, valproic acid or phenytoin. *Rev Neurol* 1998;27:785-9.
39. Isojarvi JI, Pakarinen AJ, Myllyla VV. Serum lipid levels during carbamazepine medication: a prospective study. *Arch Neurol* 1993;50:590-3.
40. Bramswig S, Kerksiek A, Sudhop T, Luers C, Von Bergmann K,

- Berthold HK. Carbamazepine increases atherogenic lipoproteins: mechanism of action in male adults. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002;704-16.
41. Heldenberg D, Harel S, Holzman M, Levtow O, Tamir I. The effect of chronic anticonvulsant therapy on serum lipids and lipoproteins in epileptic children. *Neurology* 1983;33:510-3.
  42. Tietge UJF, Bakillah A, Maugeais C, Tsukamoto K, Hussain M, Rader DJ. Hepatic overexpression of microsomal triglyceride transfer protein (MTP) results in increased in vivo secretion of VLDL triglycerides and apolipoprotein B. *J Lipid Res* 1999;40:2134-9.
  43. Leestma KE, Walczak TW, Hughes JR, Kalelkar MB, Teas SS. A prospective study on sudden unexpected death in epilepsy. *Ann Neurol* 1989;26:195-203.
  44. Austin MA. Plasma triglyceride and coronary heart disease. *Arterioscler Thromb* 1991;11:2-14.
  45. Barth JD, Arntzenius AC. Progression and regression of atherosclerosis, what roles for LDL-cholesterol and HDL-cholesterol: a perspective. *Eur Heart J* 1991;12:952-7.