

# Epilepsi, Antiepileptik İlaçlar ve Lipid Mekanizması

## Epilepsy, Antiepileptic Drugs and Lipid Mechanisms

Özden KAMIŞLI, Mehmet TECELLİOĞLU



Dr. Özden KAMIŞLI

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Malatya

### Özet

Genç yetişkinlerde lipid ve lipoproteinlerin yüksek değerlerde olması, ileri yaşlarda kalp hastalığı gelişimi açısından önemli bir risk faktörüdür. Total kolesterol ve trigliserid düzeylerinin artması, düşük dansiteli lipoprotein yüksekliği ve yüksek dansiteli lipoprotein değerlerinin düşük olması kardiyovasküler hastalık oluşumuna katkıda bulunmaktadır. Bu nedenle, antiepileptik ilaçları başlarken, serum lipid düzeylerindeki değişikliklerin değerlendirilmesi ve en güvenli ilaç seçimi önemlidir, böylece ileri yaşlarda kardiyovasküler komplikasyonların önlenmesine katkıda bulunması sağlanmış olur. Bu yazıda lipid, antiepileptik ilaçlar ve epilepsi konusu gözden geçirilmiştir.

Anahtar sözcükler: Antiepileptik ilaç; epilepsi; lipid.

### Summary

High levels of lipids and lipoproteins in young adults are significant risk factors for the development of heart disease in older ages. Increased levels of total cholesterol and triglycerides, high levels of low-density lipoprotein and low levels of high-density lipoprotein contribute to cardiovascular disease. Therefore, when starting antiepileptics, it is important to assess changes in serum lipid levels and choose the safety drug, thus contributing to the prevention of cardiovascular complications in older ages. This paper is a review of the effects of AED use on plasma lipid parameters.

Key words: Antiepileptic drugs; epilepsy; lipid.

### Giriş

Epilepsi, nöbetlerin periyodik ve öngörülemez bir şekilde ortaya çıkması ile karakterize bir hastalıktır.<sup>[1]</sup> Prevalansı %0.5 olarak bildirilmiştir ancak yaşam boyu kümülatif prevalans %3'lere kadar çıkmaktadır.<sup>[2]</sup> Epilepsi her yaşta başlayabilir, ancak çocuklarda ve ileri yaşta görülme sıklığı artmaktadır. Epilepsi tedavisi; uzun süre kullanılması gereken ve bazen de hayat boyu süren bir tedavidir.<sup>[3]</sup> Antiepileptik ilaçlar nöbetleri durdurmakta ya da nöbet sıklığını azaltmaktadır bununla birlikte uzun süreli AEİ kullanımı çeşitli metabolik ve endokrin yan etkiler ortaya çıkarabilmektedir.<sup>[4]</sup> AEİ kullanımına bağlı plazma homosistein düzeylerinde artış ve serum kolesterol, lipoprotein ve ürik asit seviyelerinde değişiklikler ortaya çıkabilir.<sup>[4-6]</sup> Serum lipid düzeyindeki bu değişiklikler vasküler endotelial disfonksiyon ve ateroskleroz ilişkili hastalıklar açısından oldukça önemlidir.<sup>[3]</sup>

Genç yetişkinlerde lipid ve lipoproteinlerin yüksek değerlerde olması, ileri yaşlarda kalp hastalığı gelişimi açısından önemli bir risk faktörüdür. Total kolesterol (TK) ve trigliserid (TG) düzeylerinin artması, düşük dansiteli lipoprotein (LDL) yüksekliği ve yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) değerlerinin düşük olması kardiyovasküler hastalık oluşumuna katkıda bulunmaktadır.<sup>[7,8]</sup> Bu nedenle, antiepileptik ilaçları başlarken, serum lipid düzeylerindeki değişikliklerin değerlendirilmesi ve en güvenli ilaç seçimi önemlidir, böylece ileri yaşlarda kardiyovasküler komplikasyonların önlenmesine katkıda bulunması sağlanmış olur.

Antiepileptik ilaçların serum lipid düzeyleri üzerine etkileri birçok çalışma ile araştırılmıştır.<sup>[3,5,8-10]</sup> Yapılan çalışmalar uzun süreli AEİ kullanımının, özellikle apolipoprotein üzerine etkili olarak lipid profilini değiştirdiğini göstermiştir.<sup>[3,5,11]</sup> Hiperkolesterolemi ve hiperlipideminin ateroskleroz için önemli risk faktörleri olduğu uzun zamandır bilinmektedir.

Geliş (Submitted): 03.01.2018

Kabul (Accepted) : 06.02.2018

İletişim (Correspondence) : Dr. Özden KAMIŞLI

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



Hiperkolesterolemide endotel geçirgenliğinde artış olmakta, köpük hücreleri oksidatif LDL ile dolmakta ve aterosklerotik plak oluşumuna katkıda bulunmaktadır.<sup>[12]</sup>

## Homosistein ve Epilepsi

Homosistein diyetdeki proteinlerden elde edilen esansiyel bir aminoasit olan methioninin metilasyonu ile oluşan thiol bir aminoasittir. Homosistein iki şekilde metabolize edilir: remetilasyon ve transsülfirasyon. Bunun için de folik asit, B6 vitamini ve B12 vitaminleri kofaktör olarak kullanılmaktadır. Bu vitamin düzeylerinde genetik ve/veya edinsel faktörler sonucu düşme olursa plazma homosistein düzeylerinde artış olmaktadır. Homosistein düzeyinin artması da; homosisteinin eksitator nörotoksik ve epileptojenik etkiye, epilepsi hastalarında aterosklerotik risklere ve homosisteine bağlı teratojen etkilere yol açmaktadır.<sup>[3]</sup> Hiperhomosistinemisi, aterosklerotik vasküler hastalıklar için önemli bir risk faktörüdür. Hiperhomosistinemisinin aterosklerozdaki patobiyokimyasal mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Bununla birlikte endotel hasarına ve oksidatif strese yol açarak bu süreçte yeri olduğu bilinmektedir.<sup>[13,14]</sup>

## Epilepsi Hastalarında Homosistein ve Aterosklerotik Risk

Antiepileptik ilaçların potansiyel aterosklerotik yan etkileri oldukça önemlidir. Birçok prospektif çalışma göstermiştir ki, uzun süreli antiepileptik kullanımı [özellikle Fenitoin (PHT), Karbamazepin (CBZ) ve valproat (VPA)] folik asit seviyelerini düşürmekte, buna bağlı homosistein seviyesi artmakta ve buna bağlı olarak vasküler hastalık ile kognitif bozulma riski artmaktadır.<sup>[4,15-17]</sup>

Antiepileptik ilaçların folik asit seviyesi üzerine etkileri değişkendir. Özellikle enzim induksiyonu yapan AEİ kullanan hastalarda folik asit eksikliği ile birlikte homosistein yüksekliği daha fazla görülmektedir.<sup>[15,18]</sup> Sitokrom p450 enzim sistem induksiyonu yapmayan AEİ'lerde folik asit düşüklüğü pek görülmemiştir.<sup>[19]</sup> CBZ, PHT, fenobarbital (PB) ve primidon kullanan hastalarda plazma homosistein yüksekliği olduğu birçok çalışma ile gösterilmiştir.<sup>[4,19]</sup>

Valproik asit ise enzim inhibisyonu yapmaktadır. Birçok çalışma VPA'nın folik asit düzeyini düşürmediğini ancak GGT'yi inhibe ederek folat metabolizmasında rol oynayan yolları etkileyerek folat düşüklüğü yapabileceğini belirtmektedir.<sup>[20,21]</sup>

Lamotrijin ile yapılan çalışmalarda invitro düzeyde folat üzerine zayıf etkisi olduğu, serum folat düzeyi ya da eritrosit folat düzeyleri üzerine etkisi olmadığı görülmüştür.<sup>[22]</sup> Zonisamide baktığımızda ise folat düzeylerini etkilemediği görülmüştür.<sup>[23]</sup>

## Epilepsi Hastalarında Lipid ve Lipoprotein Metabolizması

Antiepileptik ilaçların serum lipid düzeyleri üzerine etkileri birçok çalışma ile araştırılmıştır. PHT, PB ve CBZ gibi enzim induksiyonu yapan antiepileptik ilaçların serum TK, TG ve LDL düzeylerini artırdığını bildiren çok sayıda çalışma vardır.<sup>[5,6,24-26]</sup> Bir başka çalışmada PB ve CBZ kullanan hastalarda HDL, Apo-A, Apo-B düzeyleri yüksek bulunmuştur.<sup>[27]</sup>

Enzim inhibisyonu yapan VPA da ise birbirinden farklı sonuçlar bildirilmiştir, bazı çalışmalarda lipid profilini değiştirmedeği belirtilirken<sup>[28-30]</sup> diğer bazı çalışmalarda ise lipid parametrelerini ılımlı ya da anlamlı değiştirdiği bildirilmiştir.<sup>[26,31]</sup>

Yeni AEİ'lerin lipid profili üzerine olumsuz etkilerinin daha az olduğunu belirten çalışmalar bildirilmiştir. Eski ve yeni AEİ'lerin lipid metabolizması üzerine etkilerini araştıran bir çalışmada LTG, TPM ve LEV'in de lipidleri artırdığı ancak bu artışın en az olduğu AEİ'in LEV olduğu görülmüştür.<sup>[26]</sup> TPM ile yapılan çalışmaların çoğunda lipid ve lipoproteinlerde anlamlı bir değişiklik olmadığı görülmüştür.<sup>[32,33]</sup> Enzim indükleyen; AEİ'ler LTG, LEV ve TPM ye değiştirildiğinde lipid parametrelerinin nasıl değiştiğini araştıran bir çalışmada ise değişim yapıldıktan sonra tüm lipid parametrelerinde düşme izlenmiştir.<sup>[34]</sup>

En yeni AEİ'lardan biri olan eslikarbazepinin lipid profili üzerine etkilerini araştıran bir çalışmada eslikarbazepin başlandıktan 6 ay sonra TK ve LDL değerlerinde düşme izlenirken, HDL değerlerinde artış görülmüştür.<sup>[35]</sup>

Antiepileptik ilaçlar genellikle hipertrigliseridemi ile ilişkili bulunmamıştır.<sup>[36]</sup> Ancak gabapentin ve pregabalin kullanan hastalarda hipertrigliseridemi geliştiğine dair olgu bildirimleri vardır.<sup>[37]</sup> Hem gabapentin hem de pregabalin plazma proteinlerine bağlanmaz ve enzim induksiyonu ya da inhibisyonu yapmaz, nasıl bir mekanizma ile hipertrigliseridemi yaptığı tam olarak bilinmemektedir.<sup>[38]</sup>

Antiepileptik ilaçların serum lipid ve lipoprotein düzeyleri üzerine etkileri AEİ'lerin farklı biyotransformasyon yolları ile ilişkilidir. CBZ, PHT, PB esas olarak hepatik P450 enzim sistemi ile metabolize olmaktadır. Bu enzim sistemi aynı zamanda safra asitlerindeki kolesterolün transformasyonunu katalizörüdür.<sup>[39]</sup> Uzun süreli AEİ kullanımı sonrası bu enzim sistemi kullanımına bağlı safra asitlerinde ki kolesterol transformasyonu azalmakta ve total kolesterol seviyesi artmaktadır. Daha önceki çalışmalarda serum AEİ seviyelerinin doğrudan hepatik mikroenzim sisteminin induksiyonu ile serum HDL seviyelerinin etkilendiğinden de bahsedilmiştir.<sup>[3,39]</sup>

## Vitaminlerin Antiaterojenik Protaktif Mekanizmaları

Birçok prospektif çalışma multivitamin (B6, B12, folat, C vit, E vit ve beta karoten) kullanımının antioksidan özellikleri ile homosistein ve LDL üzerine etkisi olduğunu göstermiştir.<sup>[3]</sup> Özellikle enzim indüksiyonu yapan AEİ kullanan hastalarda AEİ yanına ek olarak multivitamin kullanımı ve düşük kolesterolü diyet önerisi faydalı olabilir.<sup>[11]</sup> HDL'yi yükseltmeye yönelik tedavi yöntemleri genel olarak tercih edilen yoldur. Statinler ve/veya fibratlar sadece kolesterolü ve LDL'yi düşürmekle kalmaz aynı zamanda HDL'yi de yükseltir. Bu da aterosklerozun önlenmesinde oldukça önemli bir adımdır.<sup>[3,40]</sup> Hiperlipidemisi olan hastalarda 500mg C vitamini kullanımının total kolesterol ve Apo B düzeyini düşürdüğü görülmüştür.<sup>[41]</sup>

## Folik Asit

Uzun süreli AEİ kullanımı, epilepsi hastalarının yaklaşık yarısında folat seviyelerini düşürerek folat eksikliği riskini artırmaktadır. Folat pürin ve timidin sentezinde önemli rolü olan bir koenzimdir. Folat eksikliğinde hücre proliferasyonu inhibe olur ve hücre siklusu sekteye uğrar ve genetik hasarlar veya hücre ölümüne kadar giden hasarlar meydana gelir.<sup>[42]</sup> Homosistein düzeyini düşürmek için yapılan çalışmalarda 0.5–5 mg günlük folat kullanımının %25'e varan oranda homosisteini düşürdüğü görülmüştür. Bu bilgi ışığında AEİ (özellikle enzim indüksiyonu yapan)kullanan hem kadın hem de erkek hastalarda günlük yeterli folat düzeyini sağlamak önemlidir. Bunu sağlamak için de ya diyetle ya da dışarıdan yeterli folik asit düzeyini sağlamak önerilmektedir.<sup>[43]</sup>

## Sonuç olarak;

Antiepileptik ilaçların olası metabolik ve aterosklerotik yan etkilerinden korunmak için;

1. AEİ (özellikle enzim indüksiyonu yapan) kullanan hastalarda serum homosistein, lipid profili (TK, HDL, LDL ve TG), lipoprotein ve de ürik asit düzeylerine bakmak gereklidir.
2. Serum homosistein düzeyleri, folat düzeyi ile ilişkili olabileceğinden folat eksikliği ya da genetik olarak hiperhomosisteinemi araştırmak faydalı olabilir.
3. Açlık ve metionin yüklendikten sonra plazma homosistein düzeylerine ölçmek özellikle gebelik planlayan ve enzim indüksiyonu yapan AEİ kullanan hastalarda önemlidir.
4. İleri yaş hastalarda, serebrovasküler hastalığı takiben ortaya çıkan nöbetlerde enzim indüksiyonu yapan bir AEİ kullanılıyorsa daha da dikkat etmek gerekir. Çünkü bu yaş grubunda homosistein yüksekliği ve vasküler risk faktörleri diğer yaş gruplarına göre daha fazladır.
5. Multivitaminlerin hem antiinflamatuvar hem de antioksidan etkileri lipid ve homosistein değerlerini düşürmekte faydalı olabilir.

6. Hiperhomosisteinemi olan hastalarda, hepatik enzim indüksiyonu yapmayan yeni AEİ'leri tercih etmek ya da multivitamin eklemek homosistein düzeyini düşürmek için faydalı olabilir. Eğer hasta sadece CBZ kullanıyorsa B12 vitaminini de eklemek gerekebilir.
7. Ayrıca ateroskleroz için diğer risk faktörlerini araştırmak oldukça önemlidir. Hiperlipidemi varsa lipiddan fakir diyet ve lipid düşürücü ilaçlar kullanmak da oldukça önemlidir.

## Kaynaklar

1. Hauser WA, Kurland LT. The epidemiology of epilepsy in Rochester, Minnesota, 1935 through 1967. *Epilepsia* 1975;16:1–66. [CrossRef]
2. Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT. Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota: 1935–1984. *Epilepsia* 1993;34(3):453–68. [CrossRef]
3. Hamed SA, Nabeshima T. The high atherosclerotic risk among epileptics: the atheroprotective role of multivitamins. *J Pharmacol Sci* 2005;98(4):340–53. [CrossRef]
4. Verrotti A, Pascarella R, Trotta D, Giuva T, Morgese G, Chiarelli F. Hyperhomocysteinemia in children treated with sodium valproate and carbamazepine. *Epilepsy Res* ;41(3):253–7. [CrossRef]
5. Isojärvi JI, Pakarinen AJ, Rautio A, Pelkonen O, Myllylä VV. Liver enzyme induction and serum lipid levels after replacement of carbamazepine with oxcarbazepine. *Epilepsia* 1994;35(6):1217–20. [CrossRef]
6. Hamed SA, Abdellah MM. Trace elements and electrolytes homeostasis and their relation to antioxidant enzyme activity in brain hyperexcitability of epileptic patients. *J Pharmacol Sci* 2004;96(4):349–59. [CrossRef]
7. Jakubus T, Michalska-Jakubus M, Lukawski K, Janowska A, Czuczwar SJ. Atherosclerotic risk among children taking antiepileptic drugs. *Pharmacol Rep* 2009;61(3):411–23.
8. Manimekalai K, Visakan B, Salve KJ, Murugesan S. Evaluation of Effect of Antiepileptic Drugs on Serum Lipid Profile among Young Adults with Epilepsy in a Tertiary Care Hospital in Pondicherry. *J Clin Diagn Res* 2014;8(8):HC05–9.
9. Pulitano P, Franco V, Mecarelli O, Brienza M, Davassi C, Russo E. Effects of eslicarbazepine acetate on lipid profile and sodium levels in patients with epilepsy. *Seizure* 2017;53:1–3. [CrossRef]
10. Yamamoto Y, Terada K, Takahashi Y, Imai K, Kagawa Y, Inoue Y. Influence of antiepileptic drugs on serum lipid levels in adult epilepsy patients. *Epilepsy Res* 2016;127:101–6. [CrossRef]
11. Yılmaz E, Doğan Y, Gürgöze MK, Güngör S. Serum lipid changes during anticonvulsive treatment serum lipids in epileptic children. *Acta Neurol Belg* 2001;101(4):217–20.
12. Domingo N, Mastellone I, Grès S, Marin V, Lorec AM, Tosini F, et al. The endothelial cholesterol efflux is promoted by the high-density lipoprotein anionic peptide factor. *Metabolism* 2005;54(8):1087–94. [CrossRef]
13. Yamamoto M, Hara H, Adachi T. Effects of homocysteine on the

- binding of extracellular-superoxidedismutase to the endothelial cell surface. *FEBS Lett* 2000;486(2):159–62. [CrossRef]
14. Foncea R, Carvajal C, Almarza C, Leighton F. Endothelial cell oxidative stress and signal transduction. *Biol Res* 2000;33(2):89–96. [CrossRef]
  15. Ono H, Sakamoto A, Eguchi T, Fujita N, Nomura S, Ueda H, et al. Plasma total homocysteine concentrations in epileptic patients taking anticonvulsants. *Metabolism* 1997;46(8):959–62.
  16. Apeland T, Mansoor MA, Pentieva K, McNulty H, Seljeflot I, Strandjord RE. The effect of B-vitamins on hyperhomocysteinemia in patients on antiepileptic drugs. *Epilepsy Res* 2002;51(3):237–47. [CrossRef]
  17. Karabiber H, Sonmezgoz E, Ozerol E, Yakinci C, Otlu B, Yologlu S. Effects of valproate and carbamazepine on serum levels of homocysteine, vitamin B12, and folic acid. *Brain Dev* 2003;25(2):113–5. [CrossRef]
  18. Schwaninger M, Ringleb P, Winter R, Kohl B, Fiehn W, Rieser PA, et al. Elevated plasma concentrations of homocysteine in antiepileptic drug treatment. *Epilepsia* 1999;40(3):345–50.
  19. Apeland T, Mansoor MA, Strandjord RE, Kristensen O. Homocysteine concentrations and methionine loading in patients on antiepileptic drugs. *Acta Neurol Scand* 2000;101(4):217–23.
  20. Apeland T, Mansoor MA, Strandjord RE. Antiepileptic drugs as independent predictors of plasma totalhomocysteine levels. *Epilepsy Res* 2001;47(1-2):27–35. [CrossRef]
  21. Wegner C, Nau H. Alteration of embryonic folate metabolism by valproic acid during organogenesis: implications for mechanism of teratogenesis. *Neurology* 1992;42(4 Suppl 5):17–24.
  22. Sander JW, Patsalos PN. An assessment of serum and red blood cell folate concentrations in patients with epilepsy on lamotrigine therapy. *Epilepsy Res* 1992;13(1):89–92. [CrossRef]
  23. Kishi T, Fujita N, Eguchi T, Ueda K. Mechanism for reduction of serum folate by antiepileptic drugs during prolonged therapy. *J Neurol Sci* 1997;145(1):109–12. [CrossRef]
  24. Verrotti A, Domizio S, Angelozzi B, Sabatino G, Morgese G, Chiarelli F. Changes in serum lipids and lipoproteins in epileptic children treated with anticonvulsants. *J Paediatr Child Health* 1997;33(3):242–5. [CrossRef]
  25. Nikolaos T, Stylianos G, Chrysoula N, Irini P, Christos M, Dimitrios T, et al. The effect of long-term antiepileptic treatment on serum cholesterol(TC, HDL, LDL) and triglyceride levels in adult epileptic patients on monotherapy. *Med Sci Monit* 2004;10(4):MT50–2.
  26. El-Farahaty RM, El-Mitwalli A, Azzam H, Wasel Y, Elrakhawy MM, Hasaneen BM. Atherosclerotic effects of long-term old and new antiepileptic drugs monotherapy: a cross-sectional comparative study. *J Child Neurol* 2015;30(4):451–7. [CrossRef]
  27. Sudhop T, Bauer J, Elger CE, von Bergmann K. Increased high-density lipoprotein cholesterol in patients with epilepsy treated with carbamazepine: a gender-related study. *Epilepsia* 1999;40(4):480–4. [CrossRef]
  28. Tekgul H, Demir N, Gokben S. Serum lipid profile in children receiving anti-epileptic drug monotherapy: is it atherogenic? *J Pediatr Endocrinol Metab* 2006;19(9):1151–5. [CrossRef]
  29. Erdemir A, Cullu N, Yiş U, Demircioğlu F, Kir M, Cakmakçı H, et al. Evaluation of serum lipids and carotid artery intima media thickness in epileptic children treated with valproic acid. *Brain Dev* 2009;31(10):713–6. [CrossRef]
  30. Grosso S, Mostardini R, Piccini B, Balestri P. Body mass index and serum lipid changes during treatment with valproic acid in children with epilepsy. *Ann Pharmacother* 2009;43(1):45–50.
  31. Karikas GA, Schulpis KH, Bartzeliotou A, Karakonstantakis T, Georgala S, Kanavaki I, et al. Lipids, lipoproteins, apolipoproteins, selected trace elements and minerals in the serum of children on valproic acid monotherapy. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2006;98(6):599–603. [CrossRef]
  32. Mintzer S, Skidmore CT, Rankin SJ, Chervoneva I, Pequinet E, Capuzzi DM, et al. Conversion from enzyme-inducing antiepileptic drugs to topiramate: effects on lipids and C-reactive protein. *Epilepsy Res* 2012;98(1):88–93. [CrossRef]
  33. Franzoni E, Verrotti A, Sarajlija J, Garone C, Matricardi S, Salerno GG, et al. Topiramate: effects on serum lipids and lipoproteins levels in children. *Eur J Neurol* 2007;14(12):1334–7. [CrossRef]
  34. Mintzer S, Miller R, Shah K, Chervoneva I, Nei M, Skidmore C, et al. Long-term effect of antiepileptic drug switch on serum lipids and C-reactive protein. *Epilepsy Behav* 2016;58:127–32.
  35. Pulitano P, Franco V, Mecarelli O, Brienza M, Davassi C, Russo E. Effects of eslicarbazepine acetate on lipid profile and sodium levels in patients with epilepsy. *Seizure* 2017;53:1–3. [CrossRef]
  36. Mantel-Teeuwisse AK, Kloosterman JM, Maitland-van der Zee AH, Klungel OH, Porsius AJ, de Boer A. Drug-Induced lipid changes: a review of the unintended effects of some commonly used drugs on serum lipid levels. *Drug Saf* 2001;24(6):443–56.
  37. Bonnet U, Taazimi B, Grabbe HD. Pregabalin-related hypertriglyceridemia. *Psychosomatics* 2014;55(6):723–8. [CrossRef]
  38. Bockbrader HN, Wesche D, Miller R, Chapel S, Janiczek N, Burger P. A comparison of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of pregabalin and gabapentin. *Clin Pharmacokinet* 2010;49(10):661–9. [CrossRef]
  39. Luoma PV, Myllylä VV, Sotaniemi EA, Lehtinen IA, Hokkanen EJ. Plasma high-density lipoprotein cholesterol in epileptics treated with various anticonvulsants. *Eur Neurol* 1980;19(1):67–72.
  40. Assmann G, Gotto AM Jr. HDL cholesterol and protective factors in atherosclerosis. *Circulation* 2004;109(23 Suppl 1):III8–14.
  41. Shidfar F, Keshavarz A, Jallali M, Miri R, Eshraghian M. Comparison of the effects of simultaneous administration of vitamin C and omega-3 fatty acids on lipoproteins, apo A-I, apo B, and malondialdehyde in hyperlipidemic patients. *Int J Vitam Nutr Res* 2003;73(3):163–70. [CrossRef]
  42. Morrell MJ. Folic Acid and Epilepsy. *Epilepsy Curr* 2002;2(2):31–4. [CrossRef]
  43. Wald DS, Bishop L, Wald NJ, Law M, Hennessy E, Weir D, et al. Randomized trial of folic acid supplementation and serumhomocysteine levels. *Arch Intern Med* 2001;161(5):695–700.