



**Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud
Carrera de Medicina**

**Año 2022
Trabajo Final de Carrera (Tesis)**

**Ácido Valproico y ganancia de peso: Una
revisión sistemática
Valproic acid and weight gain: A systematic
review**

Alumno:

María Belén Torlasco

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8847-6131>

mariabelen.torlasco@alumnos.uai.edu.ar

Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud

Universidad Abierta Interamericana

Tutor:

Marcelo Adrián Estrin

ORCID: <https://orcid.org/0000-00025748-3109>

marceloadrian.estrin@uai.edu.ar

Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud

Universidad Abierta Interamericana

Agradecimientos:

Increíble como pasa el tiempo... como la vida se desliza como una película... recuerdo cuando sentí mi deseo de seguir medicina, de lograr obtener mi título, mi sueño de ayudar a las personas, niños, jóvenes, adultos en sus dolencias escuchando que les pasa, que sienten, que les preocupa, y poder socorrerlas y hoy me encuentro realizando mi tesis y redactando los agradecimientos a todas aquellas personas que de una u otra forma han colaborado a que pueda lograr mi objetivo, uno de mis proyectos de vida.

Como mujer de Fe agradezco a Dios por darme esta hermosa vocación, a mi familia a quienes amo profundamente, en especial a mi abuela Petu que colaboró económicamente con mis estudios universitarios, a mi mamá que siempre me alentó y me repetía que nada ni nadie te detenga en tu deseo de ser médica, mi papá Luis por hacer que mi vida sea mas llevadera, mi hermana Luján y mi sobrina Connie que son incondicionales y siempre están por colaborar, a mi padre Horacio de quien creo herede esta vocación pese a que el siguió otro camino , a mi Amor Welington e hijito Benicio que son el motor y empuje para no decaer ante el cansancio de trabajar, estudiar y tener un hogar, a mi abu Adolfo que me acompaña desde el cielo.

Que decir de mis compañeros y amigos que recopile a lo largo de estos años y que forman parte de mi familia, nombrar a todos sería muy largo e injusto porque podría olvidar mencionar a alguno de ellos pero que han hecho de esta etapa un invalorable recuerdo.

Mis camaradas brasileiros que hicieron que ame aún mas a su bello país los destaco por su compañerismo, bondad y alegría. A Carolina y Allan que además de ser grandes amigos, desinteresadamente me han ayudado a estudiar y por supuesto a muchos de mis profesores como la Dra. Lorena Djament, que no solo han transmitido sus conocimientos, sino que han logrado que ame mi profesión y a aquellos que no fueron de mi agrado en su forma de enseñar forjaron mi carácter y fortalecieron mi decisión de seguir adelante con mi vocación. No quiero dejar de lado a una persona, a un doctor al que recientemente he conocido y que es mi tutor el Dr. Marcelo Adrián Estrin por su atención, predisposición, atendiendo mis dudas sin molestarse pese a su ajetreada agenda.

Muchas gracias a cada uno de ustedes, esperando no solo cumplir con mi sueño de asistir a quienes más lo necesitan, sufren y padecen enfermedades sino también de no desilusionar con mi obrar a quienes me sostuvieron en esta parte de mi vida.

Ácido Valproico y ganancia de peso: Una revisión sistemática

Valproic acid and weight gain: A systematic review

Autores: Torlasco M, Estrin M

Resumen

Introducción: El ácido Valproico es un fármaco que se utiliza ampliamente en el tratamiento de pacientes con epilepsia, sin embargo, su uso está asociado a diversos efectos adversos entre los cuales uno de los más comunes es la ganancia de peso. Los mecanismos a través del cual el ácido valproico puede generar este incremento del peso corporal aún no están del todo esclarecidos, se han propuesto varias hipótesis, siendo las más frecuentes en la literatura la hiperinsulinemia y resistencia a la insulina, así como también la hiperleptinemia y la resistencia a la leptina, entre otros. Los pacientes que presentan ganancia de peso tienen importantes consecuencias para la salud, en particular el desarrollo de obesidad y la asociación con dislipidemia, hipertensión arterial, diabetes tipo 2 y aterosclerosis, además al generar cambios en la imagen corporal puede traer aparejada depresión, disminución de la autoestima y confianza en sí mismo, llevando al incumplimiento y abandono del tratamiento.

Material y métodos: Revisión sistemática en la cual se realizó una búsqueda exhaustiva de estudios en la base de datos PUBMED, buscando responder si el aumento de peso tiene relación con el uso de Ácido Valproico como tratamiento antiepiléptico. **Resultados:** Una vez seleccionados los artículos tras la aplicación de criterios de inclusión y exclusión, se seleccionaron de esta forma 18, los que fueron útiles para llevar a cabo esta investigación, encontrando en ellos que se producía un significativo aumento del peso en quienes consumían este fármaco, sin saber con exactitud mediante que mecanismos fisiopatológicos se produce. **Conclusión:** Luego de examinar los estudios existentes, se observa la relación de causalidad del ácido valproico sobre la ganancia de peso en pacientes que padecen epilepsia.

Palabras Clave: Antiepileptics; Valproic acid; Weight gain; Leptin; Insulin

Abstract

Background: Valproic acid is a drug that is widely used in the treatment of patients with epilepsy, however, its use is associated with various adverse effects, one of the most common of which is weight gain. The mechanisms through which valproic acid can generate this increase in body weight are still not fully clarified. Several hypotheses have been proposed, the most frequent in the literature being hyperinsulinemia and insulin resistance, as well as hyperleptinemia and leptin resistance, among others. Patients who present weight gain have important consequences for health, particularly the development of obesity and the association with dyslipidemia, arterial hypertension, type 2 diabetes, and atherosclerosis, in addition to generating changes in body image can bring depression, decreased self-esteem and self-confidence, leading to non-compliance and abandonment of treatment. **Material and methods:** Systematic review in which an exhaustive search of studies was carried out in the PUBMED database, seeking to answer whether weight gain is related to the use of Valproic Acid as antiepileptic treatment. **Results:** Once the articles were selected after the application of inclusion and exclusion criteria, 18 were selected in this way, those that were useful to carry out this investigation, finding in them that there was a significant increase in weight in those who consumed this drug, without knowing exactly through which pathophysiological mechanisms it occurs. **Conclusion:** After examining the existing studies, the causal relationship of valproic acid on weight gain in patients suffering from epilepsy is observed.

Keywords: Antiepileptics; Valproic acid; Weight gain; Leptin; Insulin.

INTRODUCCIÓN

El ácido valproico (VPA) es un fármaco antiepiléptico de amplio espectro siendo efectivo contra todo tipo de convulsiones, y como es de utilidad tanto en adultos como en niños se ha convertido en el más prescrito en el mundo en los últimos años (1), aunque también se lo utiliza en otras indicaciones como ser profilaxis de migraña y trastorno psiquiátrico bipolar (2).

El valproato se encuentra disponible en diferentes formas de dosificación tanto para uso parenteral como también para uso oral, siendo la dosis efectiva habitual en adultos de 500 a 2500 mg/día y en niños de 10 a 30mg/ kg/ día divididas en dos o tres tomas (3).

El mecanismo de acción de este es aumentar la síntesis y liberación del ácido gamma aminobutírico (GABA), y reducir la liberación del aminoácido excitatorio ácido 6-hidroxibutírico y atenuar la excitación neuronal mediada por activación de los receptores de glutamato, N-metil-D-aspartato (NMDA), y asimismo bloquear los canales de sodio dependientes de voltaje (3). También se ha observado que este fármaco modula la transmisión dopaminérgica y serotoninérgica, lo que podría ser relevante por su eficacia en algunos trastornos psiquiátricos y en trastornos neurológicos distintos a la epilepsia. Por lo tanto, el ácido valproico no debe considerarse un fármaco GABAérgico específico(4,5).

Aunque se lo considera un fármaco seguro presenta distintos efectos adversos entre ellos el más común es el aumento considerable del peso. La ganancia de peso y la obesidad son factores de riesgo importantes para la dislipemia, hipertensión, diabetes mellitus y aterosclerosis pero no solo afecta físicamente al paciente sino también al presentar un cambio de imagen corporal se ve afectada la parte psicológica como la autoestima y la confianza en sí mismo, lo que conduce al aislamiento social e indirectamente a una mala adherencia al tratamiento (6,7). Este incumplimiento en las tomas de la medicación a su vez llevará a un aumento del riesgo de convulsiones irruptivas que afectarán las actividades diarias del paciente(8).

La incidencia de padecer este efecto secundario según los autores Egger y Brett (1981) es de 44% de los niños tratados con Valproato(9); Dinensen (1984) informó una ganancia de peso en el 40% de los niños y un aumento de al menos 4kg en el 57% de los pacientes adultos(10) ; el estudio prospectivo realizado por Verotti (1999) arrojó un resultado de que el 37% de las mujeres que estaban siendo estudiadas, desarrollaban obesidad después de comenzar con la terapia(6,11,12); en el artículo publicado por Sharpe (2009) sus datos indicaron que un aumento significativo de peso se producía en 24% de los niños tratados pero se vio que era menos común que en adultos donde el aumento era en el 50- 70% de los pacientes(13)

Factores de riesgo asociados con el aumento de peso

Duración del tratamiento con VPA:

El aumento de peso debido al uso de este fármaco se observa generalmente durante los primeros 3 meses de

iniciado el tratamiento continuando a lo largo del mismo, y alcanzando pico máximo después de los 6 meses (2,7).

Muchos autores dejan claro que los pacientes que aumentaron de peso recibieron la medicación por un tiempo más prolongado que aquellos que no habían sufrido este efecto adverso. Por lo tanto, la larga duración de la terapia es directamente proporcional con el incremento significativo del peso corporal (14).

Género:

Se observó un incremento de peso en ambos sexos, siendo este más frecuente y pronunciado en las mujeres que en los hombres. Esto podría estar relacionado con la resistencia a la leptina, ya que las mujeres tenían concentraciones séricas de la misma significativamente más elevadas en comparación con el otro grupo evaluado, o también con la elevada frecuencia de ansias por carbohidratos (la cual fue del 25,8% en mujeres y del 14,3% en hombres incluidos en este estudio de género). Se constató que durante este estudio las mujeres intentaban perder o controlar el peso a través de la dieta (un 22,6% de mujeres contra un 7,1% de hombres), debido a la carga sociopsicológica que presentan, por lo que se recomienda especial atención y enfoques terapéuticos y de prevención en este grupo.(15)

Pubertad:

Según diversos autores tanto en los prepuberal como en los pospuberales en monoterapia con VPA se genera un aumento del peso corporal, aunque se constató con mayor frecuencia en los pospuberales (9,16).

Medidas antropométricas:

Se ha demostrado que cuanto más elevado es el peso del paciente al inicio del tratamiento, más aumentará a lo largo de éste. Consecuentemente, es importante constatar el índice de masa corporal del paciente al iniciar con el régimen terapéutico y durante su seguimiento.(8)

Tipos de convulsión y estado neurocognitivo:

Un estudio mostró que los pacientes con convulsiones generalizadas exhibían mayor riesgo de incrementar su peso que aquellos que tenían convulsiones parciales, en cambio en otros estudios realizados no se descubrió ninguna diferencia entre la incidencia de uno y otro. Se ha considerado que no resulta ser un factor de riesgo para la obesidad , quienes padezcan un estado neurocognitivo anormal (8,10,15).

Dosis diaria:

No se ha encontrado correlación entre el grado de aumento de peso y la dosis diaria de VPA y/o concentración sérica de este fármaco (17,18).

Mecanismos de producción relacionados con el incremento de peso:

Los mecanismos subyacentes al aumento de peso asociado al tratamiento con el ácido valproico no se encuentran del todo claros. Lo más probable es que sea multifactorial ya que el control de la ingesta de alimentos y el gasto de energía es complejo y está regulado a nivel periférico y central por varios neuropéptidos y citoquinas reguladores del apetito que actúan en el hipotálamo.(11)

Hay varias hipótesis para explicar este fenómeno que se describen a continuación:

Efecto del fármaco en el Hipotálamo:

Se sugirió que a nivel del hipotálamo por un efecto agonista GABAérgico y aumento en los niveles de Neuropeptido Y, el VPA origina un incremento del apetito, sed y satisfacción con bebidas calóricas. Sin embargo, no se considera que este sea el proceso por el cual aumentan de peso, ya que otros pacientes que utilizan fármacos GABAérgicos no han demostrado padecer este efecto adverso (7).

Efecto sobre las adipocinas:

Además de la función de almacenamiento de energía, el tejido adiposo funciona como un órgano endocrino el cual libera diversos factores mediadores a la circulación, denominados Adipocinas tales como Adiponectina, Leptina, Receptor soluble de Leptina, Vifastina, Ghrelina. Estas adipocinas no solo guardarían relación con la obesidad y la resistencia a la insulina sino también entre la obesidad y las enfermedades cardiovasculares, hipertensión y dislipemia (1,19).

Leptina:

La leptina es un péptido producido por el tejido adiposo, y sus niveles se encuentran relacionadas con la grasa corporal y la secreción está influenciada por la ingesta de alimentos.(20)

La resistencia a la leptina se define como una sensibilidad reducida o completa a la acción de la leptina que probablemente contribuye a alterar la señalización de esta y disminuye la retroalimentación negativa (1).

El aumento de las concentraciones séricas de leptina en el aumento de peso inducido por VPA puede ser una consecuencia del aumento del tejido adiposo. Se ha sugerido que el VPA provoca la secreción directa de leptina por los adipocitos; esto está respaldado por el hallazgo de que el VPA estimula directamente las células pancreáticas como se muestra en estudios in vivo y potencia la producción de andrógenos a través de la estimulación directa de las células de la teca ovárica (11).

Encontraron un aumento significativo de niveles de leptina en el suero en pacientes con epilepsia que se volvieron obesos tras el tratamiento con Valproato, mientras que los pacientes también tratados con este medicamento pero que se mantuvieron delgados no mostraron ningún cambio significativo en los niveles de esta.

Informaron niveles de leptina sérica entre pacientes obesos que toman VPA y obesos del grupo control, pero no en delgados.(7,20)

La hiperleptinemia asociada con la obesidad podría representar una disminución en la sensibilidad a la leptina o resistencia a la misma.(1,20)

Adiponectina:

La adiponectina es abundantemente secretada por el tejido adiposo y es importante en el metabolismo de la glucosa y la insulina y la regulación del balance energético (7). La adiponectina plasmática tiene una relación inversa con el IMC. Los niveles en plasma de este mediador son bajos en enfermedades como DBT tipo 2, enfermedad arterial coronaria y la resistencia a la insulina, mientras

que en pacientes obesos que disminuyen su peso sus concentraciones son elevadas, es decir que la pérdida de peso genera hiperadiponectinemia.(19) Por lo tanto, se objetivo en diversos estudios que el incremento del peso asociado con VPA causa una baja en los niveles de adiponectina sérica (7).

Ghrelina:

La ghrelina es una hormona peptídica secretada por el estómago y tiene un papel importante en la regulación de la ingestión de alimentos. Su efecto principal es a nivel del núcleo arqueado del hipotálamo, donde aumenta el apetito al potenciar la expresión de moléculas orexigénicas como NPY entre otras. Los niveles séricos de ghrelina aumentan antes de la comida, en ayuno, en pacientes que sufren de anorexia nerviosa, y disminuye después de las comidas, también lo hace después de una abundante ingesta de calorías en pacientes con obesidad (7,15)

Varios estudios han analizados si hay relación entre el aumento del peso con VPA y la ghrelina, se observó que los niveles séricos de esta eran bajos en pacientes adultos con obesidad asociada al tratamiento(20). Se cree que los niveles disminuidos de ghrelina pueden ser resultado de un aumento de leptina e insulina que a su vez disminuye la adiponectina a través de un mecanismo de retroalimentación que ocurre en el tejido adiposo.(21)

Visfatinga:

Es una proteína con efectos miméticos de la insulina y reduce los niveles de glucosa en sangre. Se expresa con más frecuencia en la grasa visceral, músculo, hígado y médula ósea. Se ha encontrado un aumento en los niveles de esta adipocina en los pacientes que usan VPA con respecto a los pacientes del grupo control, y esto podría deberse a que está relacionada con una disminución de la sensibilidad a la insulina(19). Otro artículo ha demostrado que no se encuentra relación entre la Visfatinga y las alteraciones de la glucosa asociadas con el uso de VPA (19).

Hiperinsulinemia y resistencia a la insulina generada por el VPA:

El VPA aumenta la disponibilidad de ácidos grasos libres locales, esta afirmación encuentra asidero ya que la resistencia a la insulina (RI) está vinculada con altas concentraciones séricas de ácidos grasos libres, motivado por el uso de VPA.

Comúnmente el estado de Insulinorresistencia se asocia con un aumento de la lipólisis y una disminución de la reesterificación de los ácidos grasos libres en el tejido adiposo, esto conlleva a un incremento de los niveles en suero de los FFA (6).

El Valproato aumenta la disponibilidad de FFA a través de distintos mecanismos:

El VPA es un derivado del ácido graso compite con el palmitato por los sitios de unión a la albúmina. El aumento de la disponibilidad de los FFA en cadena larga estimula la producción de insulina, por lo que aumenta la lipogénesis, disminuye la lipólisis, aumenta el consumo de glucosa como combustible y reduce la glucosa sérica y aumenta el apetito a través de los glucoreceptores hipotalámicos (6).

Inhibe la oxidación de los ácidos grasos lo que da como resultado un mayor nivel de los ácidos grasos no esterificados, cambia el uso de sustancias grasas a hidratos de carbono lo que disminuye la concentración de glucosa (6).

Inhibe la gluconeogénesis debido a la disminución de la carnitina sérica, un metabolito involucrado en la transferencia de los ácidos grasos a través de la membrana interna de las mitocondrias para la oxidación, y aumenta la relación proinsulina/ insulina. La deficiencia de la carnitina puede provocar una reducción del metabolismo de los ácidos grasos y un aumento de glucosa (2,6)

Después del inicio del tratamiento con VPA se encontró que la respuesta de las catecolaminas a la carga de glucosa disminuía. Otra hipótesis propuso que el VPA puede inhibir al GLUT-1 un transportador proteico de glucosa en la membrana celular activado al final de la señal de insulina. Este estudio mostró que el GLUT-1 era inhibido a nivel de los astrocitos y fibroblastos por el fármaco, lo que traía aparejado la disminución del transporte de glucosa y una baja expresión de ARNm de GLUT-1. Finalmente, también se ha demostrado que el VPA estimula directamente a las células de los islotes pancreáticos, lo que sugiere que puede inducir por sí mismo hiperinsulinemia (17,22)

En las personas obesas el aumento de peso que no está asociado con un mayor consumo de energía se ha explicado por una actividad simpática defectuosa.

El VPA es un agonista del GABA. Se encontró que el nivel plasmático de GABA aumenta con el tratamiento del VPA y esto provoca la despolarización de la membrana, la regulación de las células pancreáticas y la secreción de insulina (6,17).

Efectos sobre Neuropéptido Y (NPY):

Es importante en regulación del apetito, la ingesta de alimentos, la homeostasis energética y en la termorregulación. Se ha demostrado que este neuropéptido aumenta antes que la leptina en el periodo inicial de la obesidad. No hay mucha evidencia entre la relación del Valproato y el NPY en la literatura, solo se detectó en un estudio un aumento significativo en los niveles de NPY, Insulina y Leptina en los 6 y 12 meses de tratamiento con el VPA, por lo que se podría decir que estas moléculas son las principales en afectar el peso corporal en los pacientes que siguen este tratamiento. Sin embargo, este incremento del NPY podría ser beneficioso ya es una molécula endógena anticonvulsiva y suprime las descargas de onda en el electroencefalograma, por lo tanto, esta puede ser que intervenga además con el efecto anticonvulsivo del VPA. (7)

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño del Estudio

El presente estudio se configura como una revisión sistemática, la cual busca responder, si el aumento de peso tiene relación con el uso de Ácido Valproico como tratamiento antiepiléptico.

Población de estudio

La población de estudio son aquellos pacientes que padecen de epilepsia, sin restricción en sexo y edad, que se encuentren utilizando monoterapia con Valproato, como tratamiento de esta patología.

Criterios de Inclusión

- Pacientes que padecen de epilepsia.
- Pacientes con monoterapia con ácido valproico, como antiepiléptico.
- Pacientes de ambos sexos.
- Sin restricción de edad.

Criterios de Exclusión

- Pacientes que se encuentren en tratamiento por otra patología.
- Pacientes que presentan otras enfermedades asociadas.
- Artículos en los que se trate otro efecto adverso diferente a la ganancia de peso.

Ámbito del estudio

Entorno universitario, en la Universidad Abierta Interamericana.

Plan de Análisis de los Datos

El análisis de los datos se obtuvo a partir de una búsqueda en PubMed con términos MeSH sobre Valproic acid AND weight gain, en primer lugar se comenzó optando por aquellos artículos que presentaban un título que era atinente a los objetivos del estudio y acorde al tema, luego se efectuó una lectura más detallada de los abstract y una vez seleccionados los artículos se aplicaron los criterios de inclusión y exclusión, obteniendo de esta forma los que eran útiles para llevar a cabo esta revisión sistemática.

RESULTADOS

Para esta revisión sistemática se ha hecho una búsqueda exhaustiva en el buscador PubMed, usando filtros con la temática de ácido Valproico y ganancia de peso, para estos filtros se usaron los términos MeSH. Los filtros que se aplicaron en todos los términos Mesh, fueron Clinical Trial y Randomized Controlled Trial, sin filtro de tiempo y sin restricción de idioma, de la totalidad de las búsquedas se han seleccionado un total de 18 artículos posterior a una lectura exhaustiva de los abstracts y consecutivamente de todo el artículo, con la aplicación de los criterios tanto de inclusión como exclusión.

Los resultados obtenidos son los siguientes:

Weight Gain Associated With Valproate in Childhood (2)

Ercan Demir, MD and Sabiha Aysun, MD

FECHA: enero de 2000

El estudio incluyó 24 pacientes diagnosticados con epilepsia generalizada primaria sin presentar ningún otro trastorno, de los cuales 14 eran hombres y 10 mujeres, sus edades varían entre 3 años y 6 meses a 15 años. Fueron divididos al azar en dos grupos, en el grupo A se los medicó con VPA más carnitina mientras que el grupo B recibió VPA y placebo.

Se observó que después de 3 meses de tratamiento el índice de masa corporal y el peso corporal ideal, habían aumentado en ambos grupos. Los resultados obtenidos también confirmaron que el ácido valproico, disminuye los niveles séricos de carnitina, esto se observó en un número significativo de pacientes que no habían recibido el suplemento de este aminoácido. Sin embargo, su deficiencia es asintomática y no parece estar relacionado con la suba de peso. Por lo tanto, la patogénesis de este efecto secundario probablemente no sea a través de la carnitina. Otro dato encontrado son niveles más elevados de insulina y más bajos de glucosa en sangre que no se correlacionan con el aumento del IMC y el peso corporal pero que sí podrían estar involucrados al estimular el apetito.

Weight change associated with valproate and lamotrigine monotherapy in patients with epilepsy (16)

V. Biton, MD; W. Mirza, MD; G. Montouris, MD; A. Vuong; A.E. Hammer; and P.S. Barrett, PharmD.

FECHA: enero de 2001

Este estudio fue aleatorizado con doble ciego. Fueron asignados al azar 133 pacientes, 65 tratados con monoterapia con Lamotrigina y 68 con monoterapia con Valproato. La edad media en el grupo tratado con Valproato fue de 30,1 años mientras que en el que se utilizó lamotrigina fue de 34,5 años. En los dos grupos había pacientes de ambos sexos.

El resultado que se observó fue que el peso se mantuvo estable entre los pacientes que reciben monoterapia con lamotrigina durante un periodo de 8 meses, mientras que el grupo que era tratado con VPA había aumentado significativamente su peso corporal y el mismo se había ya era evidente en la décima semana de comenzada la terapia. No se ha observado diferencias en el incremento del peso medio entre los hombres y mujeres dentro de cada grupo.

Polycystic ovaries, obesity and insulin resistance in women with epilepsy A comparative study of carbamazepine and valproic acid in 105 women (23)

Gerhard Luef, Irene Abraham, Michaela Haslinger, Eugen Trinka, Klaus Seppi, Iris Unterberger, Alexander Alge, Johannes Windisch, Monika Lechleitner, Gerhard Bauer.

FECHA: diciembre de 2001

Fueron incluidas en este estudio 105 mujeres de edades que varían entre 20 y 40 años, de ellas 52 fueron tratadas con VPA mientras que las otras 53 mujeres recibieron carbamazepina.

Los datos que se obtuvieron al realizar ecografía en esas pacientes fueron que solo 28 de ellas presentaban ovarios poliquísticos de las cuales 13 eran del grupo que recibía la terapia con valproato y las 15 mujeres restantes eran del grupo medicado con carbamazepina.

También se encontró que el peso corporal y el IMC en comparación entre ambos grupos era más elevado en el que se encontraba usando VPA.

Increase in Postprandial Serum Insulin Levels in Epileptic Patients With Valproic Acid Therapy (24)

Gerhard Luef, Irene Abraham, Friedrich Hoppichler, Eugen Trinka, Iris Unterberger, Gerhard Bauer, and Monika Lechleitner.

FECHA: octubre de 2002

Se han estudiado 43 mujeres de la misma edad con distintos síndromes epilépticos, de las cuales 22 de las pacientes se las trató con Valproato y las 21 mujeres restantes fueron tratadas con otros fármacos antiepilépticos como ser lamotrigina o carbamazepina.

Los resultados que se obtuvieron fue un IMC mayor en aquellos tratados con VPA que en los que utilizaron los otros antiepilépticos. En ayuno y postprandial los niveles de leptina también eran más elevados en el grupo medicado con VPA. Los niveles de glucosa plasmática tanto en ayuno como posprandial no mostraron diferencias entre los grupos. En ayuno y posprandial visualizo un incremento sustancial en los niveles de proinsulina en los pacientes con valproato y no en los que utilizan las otras drogas y con respecto a los niveles de insulina en ayuno no presentaban cambios entre ambos grupos, pero si se encontraban aumentados los niveles posprandiales en aquellos que usan VPA.

Higher androgens and weight gain with valproate compared with lamotrigine for epilepsy (25)

Martha J. Morrell, Jouko Isojärvi, Ann E. Taylor, Mogens Dam, Ricardo Ayala, Gema Gomez, Fiona O'Neill g, Pat Tennis, John Messenheimer

FECHA: abril de 2003

En este estudio se buscó comparar los niveles de andrógenos y el aumento de peso entre pacientes que recibían como terapia lamotrigina y pacientes que estaban tratados con monoterapia con valproato. Por lo tanto, se incluyeron 198 sujetos de los cuales 106 se trataban con lamotrigina y 92 con VPA.

Los resultados que se encontraron fueron que el grupo que usaba VPA como droga antiepiléptica presentaban un aumento del peso de 3,7 kg desde el inicio del tratamiento, mientras que el otro grupo no cambiaba su peso corporal.

Lo mismo sucedió con los niveles séricos totales de testosterona y androstenediona los cuales fueron más elevados en el grupo con valproato en comparación con el grupo de lamotrigina.

Obesity and Plasma Concentrations of Alpha-Tocopherol and Beta-Carotene in Epileptic Girls Treated with Valproate (26)

Alberto Verrotti Rita Greco Giuseppe Latini b Michele De Simone c Francesco Chiarella .

FECHA: abril de 2004

Se estudiaron prospectivamente 20 niñas con diferente tipo de epilepsia, su edad osciló entre 8,5 y 11,2 años. Para evitar interferencias de las hormonas sexuales, solo se seleccionaron mujeres prepuberales. Además, solo se incluyeron aquellas tratadas con monoterapia con VPA para excluir la interferencia con otros fármacos anticonvulsivos. También se incluyeron en este estudio como controles a 20 niños sanos del mismo sexo y edad que nunca habían estado expuestos a drogas anticonvulsivas. Se estudiaron a todos los pacientes y controles antes de iniciar con el tratamiento y una segunda evaluación un año después de iniciado.

Después de 1 año de terapia con VPA de las 20 niñas, 7 habían desarrollado obesidad. Por lo tanto, el grupo de estudio se dividió en un grupo A quienes no habían variado su peso y grupo B aquellos que habían ganado peso. Además, también se encontró que las concentraciones plasmáticas de alfa tocoferol y betacaroteno disminuyeron en el grupo B, pero no en el grupo A y sujetos control. Las niñas del grupo B también presentaron valores más elevados de insulinemia en comparación con la evaluación inicial.

Ambos grupos también demostraron niveles bajos de triglicéridos y LDL colesterol y más elevados de HDL colesterol.

A las 7 niñas del grupo B se les realizó una tercera evaluación en la cual en 5 de ellas se les suspendió la droga, y a los 6 meses todas recuperaron un IMC normal. También se reevaluaron los niveles de antioxidantes y todos los valores se encontraron normales.

En conclusión, los pacientes epilépticos desarrollan obesidad durante la terapia con Valproato y además muchos cambios metabólicos, como niveles bajos de vitaminas antioxidantes e hiperinsulinemia que puede generar mayor susceptibilidad al estrés oxidativo y contribuir al proceso de aterogénesis si no se controla la obesidad. Sin embargo, se ha demostrado que los cambios inducidos por este fármaco anticonvulsivante son transitorios y reversibles con la suspensión de la terapia.

Serum Insulin, Leptin, and Neuropeptide Y Levels in Epileptic Children Treated With Valproate (27)

Kursad Aydin, MD; Ayse Serdaroglu, MD; Cetin Okuyaz, MD; Aysun Bideci, MD; Kivilcim Gucuyener, MD.

FECHA: agosto de 2004

Se incluyeron en este estudio 20 pacientes (10 hombres y 10 mujeres) recién diagnosticados con epilepsia, con un rango etario de 4 a 12 años. Se midió el IMC, así como también los niveles en sangre de NPY, glucosa, insulina, cortisol y leptina, antes del tratamiento y después al 3° y 6° mes de iniciada la terapia con VPA.

Al final de los tres meses de terapia los valores de IMC, y los niveles séricos de insulina y NPY aumentaron mientras que los de glucosa disminuyeron. Después de un seguimiento de 6 meses también se vieron reflejados aumentos en los niveles de leptina y cortisol. A su vez, se constató que la leptina era más elevada en las niñas que en los niños, no encontrando diferencias en las concentraciones de NPY y cortisol.

Leptin, ghrelin, and adiponectin in epileptic patients treated with valproic acid

R. Greco, MD; G. Latini, MD; F. Chiarelli, MD; P. Iannetti, MD; and A. Verrotti, MD, PhD.

FECHA: agosto de 2005

Se estudiaron 40 pacientes pospúberes en estadio V de Tanner. Todos los pacientes fueron evaluados iniciar el tratamiento y después de al menos 2 años de iniciado el mismo.

Después de estos 2 años de terapia en 15 pacientes se había generado obesidad y además tenían niveles séricos de insulina y leptina más elevada que aquellos que se mantuvieron en su mismo peso. A su vez, los niveles plasmáticos de adiponectina fueron más bajos en los pacientes obesos que en los delgados y los sujetos controles.

Characterization of Insulin Secretion in Valproate-treated Patients with Epilepsy (28)

Virpi Pylvi anen, Arto Pakarinen, Mikael Knip, Jouko Isojärvi

FECHA: febrero de 2006

Este estudio incluía 51 pacientes de ambos sexos (31 hombres y 20 mujeres) en tratamiento con valproato y 45 sujetos control sanos (23 hombres y 22 mujeres) y, su edad media era de $30,9 \pm 8,5$ años.

Sus resultados fueron que los pacientes epilépticos tratados con VPA tenían concentraciones de glucosa en plasma en ayunas significativamente más bajas e insulina más elevada que en los sujetos control.

Valproate, weight gain and carbohydrate craving: A gender study (15)

Firas El-Khatib, Markus Rauchenzauner, Monika Lechleitner, Fritz Hoppichler, Anis Naser, Markus Waldmann, Eugen Trinka, Iris Unterberger, Gerhard Bauer, Gerhard J. Luef

FECHA: diciembre de 2006

Los pacientes que participaron de este estudio eran 106 (55 mujeres y 51 hombres) todos aproximadamente de la misma edad. La duración media del tratamiento fue de 1,5 años en mujeres y 1,8 en hombres. Las dosis que se utilizaron en ambos grupos fueron similares.

En los resultados se observó un aumento de peso en ambos géneros, una alta proporción de los pacientes que presentaron este efecto adverso se enfrentaron a una subida mayor a 5 kg. Otro dato importante encontrado fue que este incremento de peso era significativamente más elevado en mujeres. También en ellas se han encontrado niveles de leptina sérica y concentraciones de colesterol HDL más altas y niveles de triglicéridos más bajos, que en los hombres.

Además, en mujeres la frecuencia de ansias por carbohidratos fue del 25,8% y en hombres del 14,3%. Sin embargo, un 22,6% de las pacientes intentaron perder o controlar el peso mediante dietas y solo un 7,1% de los hombres también tuvieron esa intención.

The Role of Ghrelin in Weight Gain and Growth in Epileptic Children Using Valproate (21)

Serdal Gungor, MD, Gül Yücel, MD, Ays ehan Ak nç, MD, Yilmaz Tabel, MD, Ibrahim Halil Ozerol, MD, and Saim Yologlu, MD

FECHA: diciembre de 2007

Se inscribieron en el grupo de estudio, un total de 17 pacientes epilépticas femeninas y 15 masculinas, de los cuales 20 son púberes y 15 prepuberales determinados por la estadificación de Tanner. Las edades se encuentran en un rango de 3 a 15 años. Todos ellos han recibido monoterapia con VPA con una dosis media de 20 mg/kg/día. Además, se inscribieron al grupo control sujetos sin obesidad, ni enfermedades asociadas, ni uso crónico de drogas.

El peso corporal e índice de masa corporal comenzaron a aumentar significativamente desde el inicio hasta los 6 meses de tratamientos en todos los pacientes del grupo de estudio. En este estudio a su vez se detectó un aumento en los niveles séricos de ghrelina y una disminución en los niveles del factor de crecimiento similar insulina-1 y la proteína fijadora similar insulina-3 6 meses después del tratamiento.

Se llegó a la conclusión de que el aumento de peso en los pacientes epilépticos que utilizan ácido valproico puede estar asociado al aumento de los niveles de ghrelina, ya que está estimula el apetito, la ingesta de alimentos y por lo tanto lleva a un incremento en el peso.

Adiponectin and visfatin concentrations in children treated with valproic acid (29)

Markus Rauchenzauner, Edda Haberlandt, Sabine Scholl-B' urgi, Barbara Ernst, Fritz Hoppichler, Daniela Karall, Christoph F. Ebenbichler, Kevin Rostasy, and Gerhard Luef

FECHA: diciembre de 2007

En este estudio se inscribieron 142 niños mayores de 6 años tratados de forma ambulatoria, el primer grupo

consta de 84 pacientes que recibían monoterapia con VPA y el segundo grupo eran 58 niños medicados con otras drogas antiepilépticas (lamotrigina en 12 pacientes, sultiame en 12, levetiracetam en 8 y oxcarbazepina en 26) que sirvieron como sujetos control.

En el grupo que utilizo VPA se encontró un aumento importante de IMC, porcentaje de grasa corporal, niveles séricos de insulina, leptina y triglicéridos que aquellos niños que fueron tratados con las otras drogas antiepilépticas.

Effect of valproic acid treatment on body composition, leptin and the soluble leptin receptor in epileptic children (1)

M. Rauchenzauner, E. Haberlandt a, S. Scholl-B' urgi, D. Karall, E. Schoenherr, T. Tatarczyk, J. Engl, M. Laimer, G. Luef, C.F. Ebenbichler.

FECHA: marzo de 2008

Participaron en este estudio 142 niños con epilepsia atendidos ambulatoriamente y de ellos 87 niños y adolescentes recibieron VPA como tratamiento durante al menos 6 meses y los otros 55 pacientes recibieron otro fármaco antiepiléptico diferente (sujetos control).

Los niños que fueron tratados con valproato tenían un IMC significativamente más elevado que los sujetos control. También en este grupo al compararse con aquel que no recibía VPA, se observó un incremento en las concentraciones de insulina sérica en ayunas y de leptina, concentraciones similares del receptor soluble en ambos y niveles más bajos de la relación leptina/ receptor de leptina soluble. Los valores glucosa sérica no difirieron entre los grupos.

Body Mass Index and Serum Lipid Changes During Treatment with Valproic Acid in Children with Epilepsy (30)

Salvatore Grosso, Rosa Mostardini, Barbara Piccini, Paolo Balestri

FECHA: enero de 2009

87 pacientes (39 mujeres y 48 hombres) que recibieron valproato como terapia durante al menos 3 meses se incluyeron en este estudio longitudinal prospectivo. La edad media al inicio del tratamiento fue de $4,8 \pm 0,8$ años. La mediana del tiempo de seguimiento desde el inicio de la terapia con VPA fue de 3,1 años.

Los resultados han obtenido que con respecto al peso corporal e IMC se visualizó que al inicio del tratamiento solo 6,9% de los pacientes presentaban exceso de peso, pero luego de introducir esta droga el porcentaje aumento a 16% después de su uso como terapia y un total de 3,5 y 5,7% fueron clasificados como obesos antes y después del tratamiento respectivamente.

New adipocytokines (vaspin, apelin, visfatin, adiponectin) levels in children treated with valproic acid (19)

Cihan Meral, Ferhat Cekmez, Sebahattin Vurucu2, Emre Tascilar, Ozgur Pirgon, F. Emre Canpolat, Osman Metin Ipcioglu, Gokhan Aydemir, Secil Aydinoz

FECHA: mayo de 2011

Se incluyeron en este estudio 44 niños con epilepsia idiopática generalizada tratados con VPA y 40 niños del grupo control.

Los resultados encontrados fueron que en el grupo que hacía terapia con VPA el IMC, los niveles de triglicéridos, apelin, visfatina y vaspin aumentaron con respecto al grupo control. Asimismo, las concentraciones de colesterol HDL y adiponectina eran menores.

Serum Insulin, Cortisol, Leptin, Neuropeptide Y, Galanin and Ghrelin Levels in Epileptic Children Receiving Valproate (31)

Ali Cansu, Ayse Serdaroglu, Orhun Çamurdan, Tuba Hırfanoğlu, Peyami Cinaz

FECHA: junio de 2011

Los pacientes estudiados fueron 18 niños (9 prepúberes y 9 púberes), quienes se encontraban en un rango etario de 3,4 a 15,8 años. También se contaba con un grupo control de 18 pacientes de igual sexo y edad.

En los resultados se observó que el grupo control que había iniciado con un peso inicial promedio de $39,95 \pm 15,03$ kg a los 18 meses el peso promedio era de $44,82 \pm 15,93$ kg, es decir una diferencia aproximada de 5 kg mientras que en los sujetos del grupo en tratamiento con el Valproato comenzaron con un peso inicial promedio de $38,72 \pm 15,10$ kg terminando luego de 18 meses con $46,08 \pm 16,34$ kg, una diferencia aproximada de 7,3 kg.

Es decir que tras 18 meses de tratamiento con VPA los pacientes ganaron 2,3 kg que lo esperado en niños de edad y sexo comparables. También se reveló que los niveles de insulina, leptina, NPY y galanina en el grupo con VPA aumentaron mientras que sus niveles de ghrelin disminuyeron.

Plasma leptin, neuropeptide Y, ghrelin, and adiponectin levels and carotid artery intima media thickness in epileptic children treated with valproate (7)

Huseyin Tokgoz & Kursad Aydin & Bulent Oran & Aysel Kiyici.

FECHA: mayo de 2012

Este estudio incluyó a 20 niños (8 mujeres y 12 varones) con una edad media de $8,75 \pm 1,62$ años tratados con monoterapia con Valproato. De estos pacientes 10 presentaban epilepsia parcial idiopática y 10 epilepsia generalizada idiopática. El peso, talla, IMC, la glucosa plasmática, la insulina, la leptina, el neuropeptido Y, la ghrelin, la adiponectina y los niveles de cortisol se

midieron antes de iniciar el tratamiento y a los 6 y 12 meses de iniciado el mismo.

Los resultados que se pudieron apreciar fueron el aumento de peso corporal y talla al final del 6° y 12° mes. También el IMC tuvo un incremento significativo al final de los meses 6 y 12, siendo mayor después de los segundos 6 meses que de los primeros. Los niveles de glucosa sérica no variaron estadísticamente al final de cada período de medición. Sin embargo, los niveles de insulina sérica si fueron elevados al final del 6° y 12° mes.

En comparación a las mediciones de los valores previos al tratamiento hubo incrementos significativos de ellos niveles séricos de NPY y leptina tanto al 6° como al 12° mes. Los sobre los niveles de cortisol también se registró un aumento en los primeros seis meses, pero no así en el 12° mes. La ghrelin y la adiponectina en plasma no mostraron grandes cambios al 6° y 12° mes.

No hubo diferencias en las concentraciones plasmáticas de colesterol total, triglicéridos, LDL, HDL en ninguna de sus mediciones. Tampoco se observaron diferencias entre los parámetros de los niños vs niñas o entre los que presentaban epilepsia parcial o total.

DISCUSIÓN

Los hallazgos de importancia en la presente revisión sistemática consisten en que los resultados de los estudios elegibles analizados muestran que el tratamiento con ácido valproico como antiepiléptico, trae aparejado como efecto adverso un significativo aumento de peso e incremento en el IMC, en quienes lo utilizan ya sean pacientes adultos o pediátricos, independientemente de su sexo. A su vez, se constató que las mujeres tienen un aumento mayor de peso en relación al de los hombres, y se cree que se debe a su mayor frecuencia de afección por los carbohidratos.

También se encontró que el VPA en estudios comparativos con otras drogas antiepilépticas (Lamotrigina, Carbamazepina, entre otras), es el fármaco que más aumento del peso corporal ocasiona, esto es importante ya que en aquellos pacientes que ya tienen alguna comorbilidad se podría optar por algún otro fármaco anticonvulsivante.

En cuanto a las limitaciones de la presente investigación sobre este tema es que aún no se ha llegado a determinar con exactitud cuales son los factores de riesgo y los mecanismos fisiopatológicos responsables del incremento de peso, si bien se cree que es multifactorial y hay varias propuestas, como el efecto del fármaco a nivel hipotalámico, efecto sobre las adipocinas, neuropeptido Y, cortisol, lo que se manifiesta con mayor frecuencia en varios de los estudios analizados es que los pacientes que desarrollan sobrepeso u obesidad presentan aumento en los niveles séricos de leptina e insulina, lo cual parecería ser que son los mecanismos principales implicados en el desarrollo del aumento de peso. Sería interesante y útil que se continúe investigando sobre la patogénesis de este efecto secundario no deseado.

El sobrepeso y la obesidad, al contribuir negativamente a la salud tanto física como psíquica, es un problema en el campo de la medicina, por lo tanto, sería interesante que el médico seleccione adecuadamente a que pacientes indicar este tratamiento, comunicarles antes de comenzar con la terapia sobre el efecto adverso que produce, aconsejarle sobre los cuidados a tener, y así evitar que el paciente tenga una mala adherencia al tratamiento e impedir recaídas de su epilepsia.

En conclusión, luego de examinar los estudios existentes, se observa la relación de causalidad del ácido valproico sobre la ganancia de peso en pacientes que padecen de epilepsia. La presente revisión permitirá aportar nuevo conocimiento sobre este tema, ya que, como se ha comprobado trae tanto consecuencias en la parte física como psíquica de los enfermos con dicha dolencia. Esto a su vez derivaría en estudiar que otras terapias preventivas para el incremento del peso corporal, o métodos curativos se pueden emplear en los procesos de crisis epiléptica y que sean menos nocivos para la salud.

CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rauchenzauner M, Haberlandt E, Scholl-Bürgi S, Karall D, Schoenherr E, Tatarczyk T, et al. Effect of valproic acid treatment on body composition, leptin and the soluble leptin receptor in epileptic children. *Epilepsy Res.* agosto de 2008;80(2-3):142-9.
2. Demir E, Aysun S. Weight gain associated with valproate in childhood. *Pediatr Neurol.* mayo de 2000;22(5):361-4.
3. Perucca E. Pharmacological and Therapeutic Properties of Valproate: A Summary After 35 Years of Clinical Experience. *CNS Drugs.* 2002;16(10):695-714.
4. Löscher W. Valproate: a reappraisal of its pharmacodynamic properties and mechanisms of action. *Prog Neurobiol.* junio de 1999;58(1):31-59.
5. Löscher W. Effects of the antiepileptic drug valproate on metabolism and function of inhibitory and excitatory amino acids in the brain. *Neurochem Res.* abril de 1993;18(4):485-502.
6. Hamed SA. Leptin and insulin homeostasis in epilepsy: Relation to weight adverse conditions. *Epilepsy Res.* junio de 2007;75(1):1-9.
7. Tokgoz H, Aydin K, Oran B, Kiyici A. Plasma leptin, neuropeptide Y, ghrelin, and adiponectin levels and carotid artery intima media thickness in epileptic children treated with valproate. *Childs Nerv Syst.* julio de 2012;28(7):1049-53.
8. Wirrell EC. Valproic acid-associated weight gain in older children and teens with epilepsy. *Pediatr Neurol.* febrero de 2003;28(2):126-9.
9. Egger J, Brett EM. Effects of sodium valproate in 100 children with special reference to weight. *BMJ.* 29 de agosto de 1981;283(6291):577-81.
10. Dinesen H, Gram L, Andersen T, Dam M. Weight gain during treatment with valproate. *Acta Neurol Scand.* 29 de enero de 2009;70(2):65-9.
11. Hamed SA, Fida NM, Hamed EA. States of serum leptin and insulin in children with epilepsy: Risk predictors of weight gain. *Eur J Paediatr Neurol.* mayo de 2009;13(3):261-8.
12. Verrotti A, la Torre R, Trotta D, Mohn A, Chiarelli F. Valproate-Induced Insulin Resistance and Obesity in Children. *Horm Res Paediatr.* 2009;71(3):125-31.
13. Sharpe C, Wolfson T, Trauner DA. Weight Gain in Children Treated With Valproate. *J Child Neurol.* marzo de 2009;24(3):338-41.
14. Petty SJ, Kantor S, Lawrence KM, Berkovic SF, Collins M, Hill KD, et al. Weight and fat distribution in patients taking valproate: A valproate-discordant gender-matched twin and sibling pair study. *Epilepsia.* octubre de 2014;55(10):1551-7.
15. El-Khatib F, Rauchenzauner M, Lechleitner M, Hoppichler F, Naser A, Waldmann M, et al. Valproate, weight gain and carbohydrate craving: A gender study. *Seizure.* abril de 2007;16(3):226-32.
16. Biton V, Mirza W, Montouris G, Vuong A, Hammer AE, Barrett PS. Weight change associated with valproate and lamotrigine monotherapy in patients with epilepsy. :7.
17. Pylvänen V, Pakarinen A, Knip M, Isojärvi J. Insulin-related metabolic changes during treatment with valproate in patients with epilepsy. *Epilepsy Behav.* mayo de 2006;8(3):643-8.
18. Isojärvi J, Laatikainen TJ, Knip M, Pakarinen AJ, Juntunen KTS, Myllylä VV. Obesity and endocrine disorders in women taking valproate for epilepsy: Valproate and Endocrine Disorders. *Ann Neurol.* mayo de 1996;39(5):579-84.
19. Meral C, Cekmez F, Vurucu S, Tascilar E, Pirgon O, Canpolat FE, et al. New adipocytokines (vaspin, apelin, visfatin, adiponectin) levels in children

treated with valproic acid. *Eur Cytokine Netw.* junio de 2011;22(2):118-22.

20. Greco R, Latini G, Chiarelli F, Iannetti P, Verrotti A. Leptin, ghrelin, and adiponectin in epileptic patients treated with valproic acid. *Neurology.* 13 de diciembre de 2005;65(11):1808-9.
21. Gungor S, Yücel G, Akinci A, Tabel Y, Ozerol IH, Yologlu S. The Role of Ghrelin in Weight Gain and Growth in Epileptic Children Using Valproate. *J Child Neurol.* diciembre de 2007;22(12):1384-8.
22. Wong HY, Chu TS, Lai JC, Fung KP, Fok TF, Fujii T, et al. Sodium valproate inhibits glucose transport and exacerbates Glut1-deficiency in vitro. *J C00ell Biochem.* 1 de noviembre de 2005;96(4):775-85.
23. Luef G, Abraham I, Haslinger M, Trinkla E, Seppi K, Unterberger I, et al. Polycystic ovaries, obesity and insulin resistance in women with epilepsy. *J Neurol.* 1 de julio de 2002;249(7):835-41.
24. Luef G, Abraham I, Hoppichler F, Trinkla E, Unterberger I, Bauer G, et al. Increase in postprandial serum insulin levels in epileptic patients with valproic acid therapy. *Metabolism.* octubre de 2002;51(10):1274-8.
25. Morrell MJ, Isojärvi J, Taylor AE, Dam M, Ayala R, Gomez G, et al. Higher androgens and weight gain with valproate compared with lamotrigine for epilepsy. *Epilepsy Res.* mayo de 2003;54(2-3):189-99.
26. Verrotti A, Greco R, Latini G, De Simone M, Chiarelli F. Obesity and Plasma Concentrations of Alpha-Tocopherol and Beta-Carotene in Epileptic Girls Treated with Valproate. *Neuroendocrinology.* 2004;79(3):157-62.
27. Aydin K, Serdaroglu A, Okuyaz C, Bideci A, Gucuyener K. Serum Insulin, Leptin, and Neuropeptide Y Levels in Epileptic Children Treated With Valproate. *J Child Neurol.* octubre de 2005;20(10):848-51.
28. Pylvänen V, Pakarinen A, Knip M, Isojärvi J. Characterization of Insulin Secretion in Valproate-treated Patients with Epilepsy. *Epilepsia.* septiembre de 2006;47(9):1460-4.
29. Rauchenzauner M, Haberlandt E, Scholl-Bürgi S, Ernst B, Hoppichler F, Karall D, et al. Adiponectin and visfatin concentrations in children treated with valproic acid. *Epilepsia.* febrero de 2008;49(2):353-7.
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.* enero de 2009;43(1):45-50.

31. Cansu A, Serdaroglu A, Çamurdan O, Hırfanoğlu T, Cinaz P. Serum Insulin, Cortisol, Leptin, Neuropeptide Y, Galanin and Ghrelin Levels in Epileptic Children Receiving Valproate. *Horm Res Paediatr.* 2011;76(1):65-71.

