

# Efectos del ácido valproico sobre el desarrollo sexual

J.V. Balaguer Martínez<sup>a</sup>, M.J. López García<sup>a</sup>, M. Andrés Celma<sup>a</sup>,  
A. Contell Villagrasa<sup>b</sup> y M.L. Castelló Pomares<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Pediatría. <sup>b</sup>Laboratorio de Bioquímica. Hospital Clínic Universitari. Universidad de Valencia. España.

## Introducción

La utilización del ácido valproico se ha relacionado en niñas y adolescentes con efectos adversos endocrinológicos: ganancia de peso e hiperandrogenismo. Además, en mujeres adultas se han descrito ovarios poliquísticos e hiperinsulinismo. En varones apenas se han estudiado los posibles efectos adversos endocrinológicos.

## Objetivos

El objetivo de este estudio fue evaluar los efectos del ácido valproico en el desarrollo puberal en chicas y en chicos epilépticos, en especial relación con su posible efecto hiperandrogénico.

## Material y métodos

Se incluyeron 23 chicas y 15 chicos (entre 8 y 16 años) epilépticos, tratados con ácido valproico, se compararon con 15 niñas control y 10 niños control del mismo rango de edad. Se valoraron índices antropométricos y las escalas de desarrollo sexual e hiperandrogenismo. Se midieron las concentraciones séricas de hormona foliculostimulante (FSH) y luteinizante (LH), testosterona, androstendiona, deshidroepiandrosterona, estradiol e insulina. Se valoraron los ovarios mediante ecografía y la edad ósea mediante radiografía de la mano izquierda.

## Resultados

El ácido valproico no afectó el desarrollo puberal en el grupo estudio. No se apreció hirsutismo ni ovarios poliquísticos. Se observó un aumento de peso, peso relativo e índice de masa corporal, pero sin que existieran diferencias estadísticamente significativas respecto al grupo control. La testosterona plasmática en las niñas tratadas ( $0,71 \pm 0,51$  ng/ml) fue mayor que en el grupo control ( $0,35 \pm 0,15$ ) ( $p = 0,001$ ) y este hallazgo fue independiente del tiempo de tratamiento o de la dosis empleada. En los chicos tratados no se encontró hiperandrogenismo.

## Conclusiones

El ácido valproico induce hiperandrogenismo analítico en niñas epilépticas, pero no en niños. Este es un efecto

adverso precoz e independiente de la dosis. No hay cambios en el desarrollo puberal normal ni repercusión clínica en los/as pacientes epilépticos/as.

## Palabras clave:

Ácido valproico. Pubertad. Hiperandrogenismo. Testosterona. Peso.

## EFFECTS OF VALPROATE ON SEXUAL DEVELOPMENT

### Introduction

Valproate use in young girls has been associated with the adverse endocrinological effects of weight gain and hyperandrogenism. Furthermore, polycystic ovaries and hyperinsulinism have been described in adult women. In men and young boys, however, the possible adverse endocrinological effects of valproate have scarcely been analyzed.

### Objectives

The aim of this study was to evaluate the effects of valproate treatment on pubertal development, especially the possible hyperandrogenic effects, in girls and boys with epilepsy.

### Material and methods

Twenty-three girls and 15 boys (aged 8-16 years old) who were undergoing valproate treatment for epilepsy were compared with 15 control girls and 10 control boys of the same age range. Anthropometric indexes, sexual maturation, and hirsutism scores were evaluated. Serum concentrations of follicle-stimulating hormone (FSH), luteinizing hormone (LH), testosterone, androstenedione, dehydroepiandrosterone, estradiol, and insulin were measured. Ultrasound examination of ovaries and estimation of bone age through X-ray of the left hand were also performed.

### Results

Valproate did not affect pubertal development in the study group. No hirsutism or polycystic ovaries were found.

**Correspondencia:** Dra. M<sup>ª</sup>J. López García.  
Servicio de Pediatría. Hospital Clínic Universitari de València.  
Avda. Blasco Ibáñez, 17. 46010 Valencia. España.  
Correo electrónico: lopez\_margar@gva.es

Recibido en abril de 2002.

Aceptado para su publicación en enero de 2003.

**Increases in weight, relative weight, and body mass index were observed in the group undergoing valproate treatment, but no statistically significant differences compared with the control group were found. Plasma testosterone was higher in valproate-treated girls ( $0.71 \pm 0.51$  ng/ml) than in control girls ( $0.35 \pm 0.15$ ) ( $p = 0.001$ ). This finding was independent of valproate dose and treatment duration. Hyperandrogenism was not found in valproate-treated boys.**

### Conclusions

**Valproate may induce hyperandrogenism in epileptic girls but not in boys. This is an early adverse effect and is independent of the dose used. No changes in normal pubertal development or physical repercussions were found in epileptic patients.**

### Key words:

*Valproic acid. Puberty. Hyperandrogenism. Testosterone. Body weight.*

## INTRODUCCIÓN

El ácido valproico (AVP) es un fármaco ampliamente utilizado en el tratamiento de la epilepsia infantil<sup>1,2</sup>. Desde su introducción se han descrito numerosos efectos secundarios, algunos idiosincrásicos y otros dependientes de la dosis<sup>2,3</sup>.

Uno de los efectos que más precozmente se comunicó fue la ganancia de peso<sup>4-12</sup>, a pesar de lo cual el mecanismo por el que aparece permanece todavía desconocido. Se ha intentado relacionar con la disminución de carnitina que produce el AVP<sup>8</sup>; o con el hiperinsulinismo que generaría aumento del apetito y en consecuencia, obesidad<sup>11</sup>. Sin embargo, este hiperinsulinismo también podría darse secundario a una resistencia periférica a la insulina generada por la propia obesidad<sup>13</sup>. En los pacientes tratados suelen ser suficientes para controlar el peso las medidas preventivas como el aumento de ejercicio o la restricción calórica en la dieta<sup>2</sup>. Esto es importante tenerlo en cuenta, ya que este efecto adverso puede llevar, en ocasiones, al abandono del tratamiento.

Determinados tipos de epilepsia se relacionan con trastornos endocrinos<sup>14-16</sup>, pero además en pacientes adultas tratadas con AVP se ha observado una relación directa con la existencia de ovarios poliquísticos, hiperandrogenismo e hiperinsulinemia<sup>13,17-19</sup>. Estos efectos son más frecuentes en mujeres que han aumentado de peso durante el tratamiento. No obstante, la relación entre AVP y poliquistosis ovárica es un tema controvertido<sup>6,20,21</sup>.

Los estudios en niñas son escasos. El tratamiento con AVP no parece interferir con el crecimiento lineal ni con la maduración sexual<sup>12</sup>. No se han encontrado casos de ovarios poliquísticos, aunque sí se ha apreciado un incremento de la testosterona plasmática sin que se asocie hiperinsulinemia<sup>12,22</sup>.

Tampoco hay apenas estudios en varones, aunque parece ser que en adultos también puede haber un aumento de andrógenos circulantes<sup>23,24</sup>.

Se trata por tanto de un tema abierto que justifica el planteamiento de este trabajo. Nuestro objetivo es analizar hasta qué punto el AVP interfiere en la maduración sexual de niños y niñas epilépticos en edad peripuberal y si existen diferencias de estos efectos según el sexo del paciente.

## PACIENTES Y MÉTODOS

### Pacientes

Se estudiaron todos los niños y niñas (entre 8 y 16 años), seguidos en la Unidad de Neuropediatría del Hospital Clínico Universitario de Valencia, afectados de epilepsia primaria y tratados con AVP en monoterapia.

Se obtuvo una muestra de 38 pacientes, de los cuales 23 fueron niñas y 15 niños.

El grupo control se seleccionó entre pacientes que acudieron a nuestro hospital para realizar el preoperatorio de intervenciones quirúrgicas menores programadas (odontológicas, otorrinolaringológicas, traumatológicas, etc.) cuya enfermedad no suponía ninguna interferencia con la esfera endocrinológica. Se seleccionaron dentro del mismo rango de edad planteado para el estudio, con un total de 15 niñas y 10 niños.

### Protocolo de estudio

En una primera visita con los pacientes seleccionados se informó oralmente a los padres del objetivo del estudio y se obtuvo permiso por escrito para la realización de las pruebas y la utilización de los resultados obtenidos. Se recogieron datos de filiación, dosis actual de AVP, tiempo y cumplimentación del tratamiento. En las niñas se recogieron además otros datos referentes a: edad de la menarquia, periodicidad de los ciclos y edad de menarquia de la madre.

Así mismo se valoran peso, talla, desarrollo sexual (escala de Tanner y Whitehouse<sup>25</sup>), pliegue del tríceps y perímetros braquial, de la cintura y de la cadera. En las niñas también se valoró la existencia de signos de hirsutismo según la escala de Ferriman y Gallway<sup>26</sup>, considerándose patológica una puntuación superior a 8. Se calculó el índice de masa corporal (peso en kilogramos dividido por el cuadrado de la talla en metros), el peso relativo (talla actual de las participantes dividida por el peso esperado para la talla y multiplicado por 100) y la relación cintura-cadera.

La obesidad se definió como peso relativo superior a 120% y/o índice de masa corporal (IMC) superior al percentil 95 para el sexo y edad de cada paciente.

El desarrollo esquelético se valoró mediante radiografía de mano izquierda según el método de Greulich y Pyle<sup>27</sup>. En el caso de las niñas el estudio se completó mediante ecografía transabdominal para valorar en lo posible el tamaño de los ovarios y la presencia de quistes. Los criterios diagnósticos de ovarios poliquísticos fueron los mismos que en mujeres adultas según Adams et al<sup>28</sup>.

Se obtuvo una muestra sanguínea entre las 8:00 y las 9:00 h, tras un período mínimo de ayuno de 8 h. Se realizaron los siguientes análisis: hormona foliculostimulante (FSH) y luteinizante (LH) (enzimoinmunoanálisis doble tipo sándwich con dos anticuerpos monoclonales, anti-FSH y anti-LH, respectivamente). Estradiol (ensayo semiautomático fluoroinmunoométrico competitivo en fase sólida entre estradiol marcado con europio y el de los especímenes frente a los anticuerpos policlonales antiestradiol derivados del conejo). Testosterona (inmunoanálisis quimioluminiscente de micropartículas con marcador de acridinio). Androstendiona (radioinmunoanálisis), deshidroepiandrosterona (DHEA) SO<sub>4</sub> (enzimoinmunoanálisis competitivo en fase sólida frente a anticuerpos anti-DHEA). Insulina (ensayo semiautomático fluoroinmunoométrico competitivo en fase sólida). Nivel de AVP (inmunoensayo fluorescente con luz polarizada).

En las niñas con ciclos menstruales establecidos se realizó la extracción durante el inicio de la fase folicular (días 3 a 6).

### Análisis estadístico

Estudio transversal descriptivo del grupo de pacientes y estudio comparativo con el grupo control de su mismo sexo. En las variables en las que se consideró de interés se realizó un segundo análisis. Para ello el grupo de análisis se subdividió según el tiempo de tratamiento (menor o igual a un año y más de un año) y según la dosis

de fármaco en el momento actual ( $\leq 15$  mg/kg/día o  $> 15$  mg/kg/día), realizándose una comparación entre estos subgrupos.

Para las comparaciones se utilizó el test de Mann-Whitney (variables continuas y ordinales) y la prueba de chi cuadrado ( $\chi^2$ ) (proporciones). Se consideró que existía significación estadística cuando  $p < 0,05$ . El análisis se realizó con el programa SPSS versión 9.0 para Windows.

### RESULTADOS

Las características de los pacientes estudiados se recogen en la tabla 1.

En la valoración somatométrica realizada no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los parámetros evaluados en ninguno de los dos sexos (tabla 2).

En el peso, el IMC y el peso relativo las diferencias no fueron significativas, si bien se apreciaron valores más elevados en la muestra que en el grupo control, tanto en niñas como en niños (tabla 2). Dos de las niñas (8,3%) y cuatro de los niños (26,6%) presentaron obesidad, en el grupo control tan sólo un niño presentó obesidad (10%) ( $\chi^2$  para ambos sexos con  $p > 0,1$ ). No hay diferencias significativas de peso, IMC ni peso relativo entre los/as pacientes que llevan una dosis  $\leq 15$ mg/kg/día y los/as que la llevan mayor (test de Mann-Whitney para ambos sexos con  $p > 0,1$ ). Tampoco se aprecian diferencias si se compara peso, IMC y peso relativo de los/as pacientes que llevan más de un año de tratamiento con los/as que

TABLA 1. Datos clínicos

Pacientes	Número	Edad (años)	Tipos de crisis (n.º de casos)			Duración del tratamiento (años)	Dosis actual AVP (mg/kg/día)	Concentración sérica de AVP ( $\mu$ g/ml)
			G	P	A			
Niñas	23	11,9 $\pm$ 2,54	15	5	3	2,4 $\pm$ 1,9	18,7 $\pm$ 5,16	64,6 $\pm$ 18,82
Niñas control	15	11,9 $\pm$ 2,6						
Niños	15	11,3 $\pm$ 3,11	13	1	1	15,3 $\pm$ 4,84	50,2 $\pm$ 13,46	
Niños control	10	11,7 $\pm$ 2,67						

G: general; P: parcial; A: ausencias; AVP: ácido valproico. Los valores corresponden a las medias  $\pm$  desviación estándar.

TABLA 2. Valoración somatométrica

	Peso (kg)	Talla (cm)	Pliegue tríceps (mm)	Perímetro braquial (cm)	Relación cintura/cadera	IMC (kg/m <sup>2</sup> )	Peso relativo (%)
Niñas							
Tratadas	45,3 $\pm$ 11,3	148,4 $\pm$ 11,9	17,3 $\pm$ 4,5	23,9 $\pm$ 2,7	0,76 $\pm$ 0,06	20,2 $\pm$ 2,6	103,9 $\pm$ 11,7
Controles	42,7 $\pm$ 10,6	148,6 $\pm$ 13,2	16,8 $\pm$ 4,6	22,8 $\pm$ 3,7	0,75 $\pm$ 0,05	19,0 $\pm$ 1,7	98,4 $\pm$ 5,2
p*	> 0,1	> 0,1	> 0,1	> 0,1	> 0,1	> 0,1	= 0,056
Niños							
Tratados	51,2 $\pm$ 22,2	149,7 $\pm$ 18,6	15,8 $\pm$ 3,9	24,4 $\pm$ 3,8	0,85 $\pm$ 0,07	21,9 $\pm$ 4,2	113,4 $\pm$ 13,8
Controles	45,8 $\pm$ 16,4	148,5 $\pm$ 16,7	14,3 $\pm$ 3,8	23,1 $\pm$ 3,9	0,86 $\pm$ 0,07	20,2 $\pm$ 3,0	106,4 $\pm$ 13,2
p*	> 0,1	> 0,1	> 0,1	> 0,1	> 0,1	> 0,1	> 0,1

\*Test de Mann-Whitney. Los valores corresponden a las medias  $\pm$  desviación estándar. IMC: índice de masa corporal.

lo llevan menos (test de Mann-Whitney para ambos sexos con  $p > 0,1$ ).

En la valoración de la maduración sexual tampoco se apreciaron diferencias entre las niñas ni entre los niños, siendo el estadio puberal alcanzado prácticamente igual en casos y en controles. No se observaron diferencias en las niñas respecto a sus controles en los parámetros de: porcentaje de niñas con menarquia, edad de la menarquia, regularidad de los ciclos o edad de menarquia de la madre.

La valoración de hirsutismo sólo mostró 3 niñas en tratamiento con AVP y tres en el grupo control con una afectación mínima. En ninguno de estos casos se superó la puntuación de 8 en la escala de Ferriman.

En el volumen testicular tampoco se encontraron diferencias entre los niños en tratamiento y los controles; nin-

guna de las niñas en tratamiento ni ninguna de las controles cumplió criterios de ovario poliquístico ni se observó diferencia en el volumen ovárico.

La valoración de la maduración ósea no mostró diferencias en niños ni en niñas en tratamiento respecto a los controles.

La estimación de: FSH, LH, estradiol, androstendiona, DHEA-S e insulina, en niñas, no muestra diferencias estadísticamente significativas (tabla 3). La única hormona en la que se encuentra diferencias es en la testosterona total plasmática, siendo significativamente más elevada en las niñas que están tratadas con AVP. Este hiperandrogenismo es independiente de la edad o del estadio puberal (figs. 1 y 2). No se encuentran diferencias entre las niñas que han llevado AVP más de un año, con las que lo han

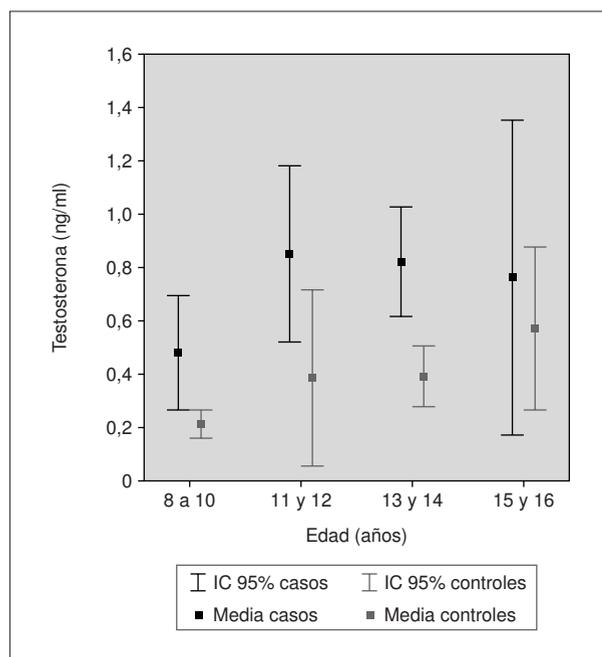
TABLA 3. Valores hormonales en plasma

	FSH (U/I)	LH (U/I)	Estradiol (pg/ml)	Testosterona (ng/ml)	Androstendiona (ng/ml)	DHEA-S (µg/ml)	Insulinemia (µU/ml)
<b>Niñas</b>							
Tratados	3,6 ± 1,5	4,1 ± 0,9	81,5 ± 58,4	0,71 ± 0,30	0,75 ± 0,51	1,0 ± 0,7	10,9 ± 3,0
Controles	2,8 ± 1,2	1,4 ± 0,6	51,0 ± 24,4	0,35 ± 0,15	0,53 ± 0,29	0,85 ± 0,47	12,3 ± 3,6
p*	= 0,1	> 0,1	= 0,1	= 0,001	> 0,1	> 0,1	> 0,1
<b>Niños</b>							
Tratados	1,9 ± 0,9	2,7 ± 2,7	31,5 ± 15,6	1,9 ± 2,2	0,77 ± 0,64	1,10 ± 0,71	10,9 ± 4,8
Controles	1,6 ± 0,7	1,4 ± 0,8	32,7 ± 16,5	1,9 ± 2,2	0,77 ± 0,51	1,25 ± 0,68	12,0 ± 2,9
p*	> 0,1	> 0,1	> 0,1	> 0,1	> 0,1	> 0,1	= 0,1

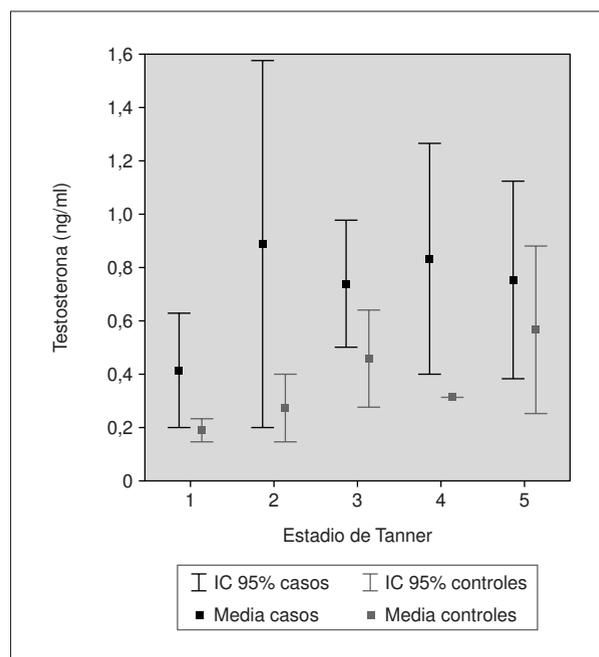
\*Test de Mann-Whitney.

Los valores representan medias ± desviación estándar.

FSH: hormona foliculostimulante; LH: hormona luteinizante; DHEA-S: sulfato de deshidroepiandrosterona.



**Figura 1.** Valores de testosterona total plasmática según edad. IC 95%: intervalo de confianza del 95%.



**Figura 2.** Valores de testosterona total plasmática según estadio de Tanner. IC 95%: intervalo de confianza del 95%.

llevado menos de este tiempo. Tres de las 4 niñas que llevan el tratamiento menos de 10 meses ofrecen cifras de testosterona elevadas para su edad. Al realizar la comparación entre las tratadas en función de la dosis de AVP tampoco se encontraron diferencias.

En los niños no hay diferencias respecto a los controles en ninguna de las hormonas estudiadas (v. tabla 3); ni tampoco se observan diferencias entre los chicos que han llevado AVP más de un año, con los que lo han llevado menos de este tiempo.

## DISCUSIÓN

Desde los inicios de la utilización del AVP, se ha relacionado a éste con un incremento de peso, tanto en adultos<sup>4-8</sup> como en niñas<sup>9-12</sup>. Sin embargo, se han publicado algunas series en las que no se confirma este hallazgo<sup>29,30</sup>. Nuestro trabajo no muestra diferencias significativas respecto a las controles en peso ni IMC, si bien en general los valores son siempre superiores en las tratadas que en las controles. En el peso relativo sí que se aprecia una mayor tendencia al aumento en niñas tratadas con AVP que puede encontrarse ya en pacientes que llevan poco tiempo con el tratamiento<sup>9,19</sup> y que es independiente de la dosis administrada, al igual que lo describió por otros autores<sup>10</sup>.

El mecanismo por el que se produce este incremento de peso es en la actualidad desconocido. Se ha relacionado el AVP con un aumento del apetito<sup>9,31</sup>; aunque otros autores han postulado que la presencia de hiperinsulinemia estaría en la base de este mecanismo desde la edad infantil<sup>11</sup>. Nuestros resultados, al igual que los de otros trabajos<sup>12</sup>, irían en contra de esta hipótesis, dada la ausencia de diferencia entre los valores de insulinemia de las niñas caso y las controles. Parece más lógico admitir que lo primero que se produce es la obesidad; ésta genera una resistencia periférica a la insulina y ello es lo que determina el aumento plasmático de la insulina<sup>13</sup>.

En mujeres adultas en tratamiento con AVP las elevaciones plasmáticas de andrógenos parecen claramente establecidas<sup>6,13,17,19</sup>. En niñas se ha observado un aumento de testosterona total y del índice de andrógenos libres, siendo la androstendiona y el sulfato de DHEA-S normales<sup>22</sup>. Estos resultados serían superponibles a los nuestros en cuanto a un claro aumento precoz<sup>19</sup> de la testosterona plasmática tras instaurar el tratamiento en niñas, sin repercusión clínica en la edad peripuberal. Se trata de una alteración que parece ser incluso anterior al aumento de peso<sup>22</sup>. Otros estudios realizados no encontraron estas alteraciones en niñas<sup>32</sup>.

En nuestras pacientes no se han observado ni ovarios poliquísticos ni hiperinsulinemia. Cabe pues pensar que, para el desarrollo de un síndrome de ovario poliquístico completo, sea necesaria una exposición más larga al medicamento, de manera que para encontrar esta alteración

nos tengamos que ir a la edad adulta, tras muchos años de tratamiento<sup>22</sup>.

Pensamos que la necesidad de una monitorización hormonal sistemática en niñas y adolescentes en tratamiento con AVP no es necesaria, ya que al menos en los primeros años tras su instauración, el aumento de testosterona no parece tener ninguna repercusión. No obstante, sería conveniente una vigilancia estrecha del peso y una valoración hormonal y/o ecográfica en pacientes que hayan llevado tratamiento durante largo tiempo y que a pesar de los cuidados dietéticos presentaran tendencia a la obesidad y alteraciones menstruales<sup>21</sup>. En caso de encontrar un cuadro de ovario poliquístico establecido cabe la posibilidad de plantear otras alternativas terapéuticas, ya que el cuadro puede revertir tras la retirada del AVP<sup>18,21</sup>.

En cuanto a la ganancia ponderal en varones tratados con AVP, los estudios ofrecen los mismos resultados que en el sexo femenino<sup>4,5,7-11</sup>. En los 15 varones que se han analizado se aprecia una tendencia a presentar mayor peso en los niños tratados que en los controles, pero sin que haya significación estadística. El resto de parámetros clínicos y de desarrollo sexual son normales, incluyendo el volumen testicular.

Los trabajos sobre los efectos del AVP sobre la función hormonal reproductiva masculina son escasos<sup>23,24</sup>. En este estudio no se ha encontrado ningún hallazgo hormonal patológico en los niños epilépticos bajo tratamiento, dato que no se ha podido comparar con la bibliografía por inexistencia de este tipo de referencias. En adultos varones parece existir cierta tendencia a presentar aumento de andrógenos<sup>24</sup>, aunque no de forma precoz<sup>19</sup>. En caso de que esto se confirmara podría indicar la necesidad de un período de exposición al medicamento más largo para que apareciera este efecto. Serán necesarias series de casos más largas y trabajos prospectivos para confirmar este efecto.

En conclusión, puede decirse que el AVP produce un aumento precoz de testosterona total en niñas, sin que exista aparentemente ninguna repercusión clínica. El AVP no produce obesidad en la edad peripuberal, si bien se aprecia una tendencia al aumento de peso.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Blaise FD. Valproic acid: Clinical use. En: Levy R, Mattson R, Meldrum B, editors. Antiepileptic drugs. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1996; p. 633-9.
2. Elices E, Arroyo S. Ácido valproico. En: Cruz GA, Vadillo FJ, editores. Efectos adversos e interacciones de los fármacos antiepilépticos. Madrid: Janssen-Cilag, 2000; p. 65-81.
3. Dreifuss F. Valproic acid: Toxicity. En: Levy R, Mattson R, Meldrum B, editors. Antiepileptic drugs. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1996; p. 641-8.
4. Dinesen H, Gram L, Andersen T, Dam M. Weight gain during treatment with valproate. Acta Neurol Scand 1984;70:65-9.

5. Corman CL, Leung NM, Guberman AH. Weight gain in epileptic patients during treatment with valproic acid: A retrospective study. *Can J Neurol Sci* 1997;24:240-4.
6. Murialdo G, Galimberti CA, Gianelli MV, Rollero A, Polleri A, Copello F, et al. Effects of valproate, phenobarbital and carbamazepine on sex steroid setup in women with epilepsy. *Clin Neuropharmacol* 1998;21:52-8.
7. Biton V, Mirza W, Montouris G, Vuong A, Hammer AE, Barret PS. Weight change associated with valproate and lamotrigine monotherapy in patients with epilepsy. *Neurology* 2001;23:56:172-7.
8. Breum L, Astrup A, Gram L, Andersen T, Stokholm KH, Christensen NJ, et al. Metabolic changes during treatment with valproate in humans: Implication for untoward weight gain. *Metabolism* 1992;41:666-70.
9. Egger J, Brett EM. Effects of sodium valproate in 100 children with special reference to weight. *BMJ* 1981;283:577-81.
10. Novak GP, Maytal J, Alshansky A, Eviatar L, Sy-Kho R, Siddique Q. Risk of excessive weight gain in epileptic children treated with valproate. *J Child Neurol* 1999;14:490-5.
11. Demir E, Aysun S. Weight gain associated with valproate in childhood. *Pediatr Neurol* 2000;22:361-4.
12. Rattya J, Vainionpaa L, Knip M, Lanning P, Isojarvi J. The effects of valproate, carbamazepine, and oxcarbazepine on growth and sexual maturation. *Pediatrics* 1999;103:588-93.
13. Isojarvi J, Laatikainen T, Knip M, Pakarinen A, Juntunen K, Myllyla V. Obesity and endocrine disorders in women taking valproate for epilepsy. *Ann Neurol* 1996;39:579-84.
14. Herzog AG, Seibel MM, Schomer DL, Vaitukaitis JL, Geschwind N. Reproductive endocrine disorders in men with partial seizures of temporal lobe origin. *Arch Neurol* 1986;43:347-50.
15. Herzog AG, Seibel MM, Schomer DL, Vaitukaitis JL, Geschwind N. Reproductive endocrine disorders in women with partial seizures of temporal lobe origin. *Arch Neurol* 1986;43:341-6.
16. Bilo L, Meo R, Nappi C. Reproductive endocrine disorders in women with primary generalized epilepsy. *Epilepsia* 1988;29:612-9.
17. Isojarvi J, Laatikainen T, Pakarinen A, Juntunen K, Myllyla V. Polycystic ovaries and hyperandrogenism in women taking valproate for epilepsy. *N Engl J Med* 1993;329:1383-8.
18. Isojarvi J, Rattya J, Myllyla V, Knip M, Koivunen R, Pakarinen A, et al. Valproate, lamotrigine, and insulin-mediated risk in women with epilepsy. *Ann Neurol* 1998;43:446-51.
19. Rattya J, Pakarinen A, Knip M, Repo-outakoski M, Myllyla VV, Isojarvi J. Early hormonal changes during valproate or carbamazepine treatment: A 3-month study. *Neurology* 2001;14:440-4.
20. Chappell KA, Markowitz JS, Jackson CW. Is valproate pharmacotherapy associated with polycystic ovaries? *Ann Pharmacother* 1999;33:1211-6.
21. Isojarvi J, Tapanainen J. Valproate, hyperandrogenism, and polycystic ovaries: A report of 3 cases. *Arch Neurol* 2000;57:1064-8.
22. Vainionpaa L, Rattya J, Knip M, Tapanainen J, Pakarinen A, Lanning P, et al. Valproate-induced hyperandrogenism during pubertal maturation in girls with epilepsy. *Ann Neurol* 1999;45:444-50.
23. Isojarvi J, Pakarinen AJ, Ylipalosaari PJ, Myllyla VV. Serum hormones in male epileptic patients receiving anticonvulsant medication. *Arch Neurol* 1990;47:670-6.
24. Rattya J, Turkka J, Pakarinen AJ, Knip M, Kotila M, Lukkarinen O, et al. Reproductive effects of valproate, carbamazepine, and oxcarbazepine in men with epilepsy. *Neurology* 2000;56:31-6.
25. Tanner JM, Whitehouse RH. Clinical longitudinal standards for height, weight velocity and stages of puberty. *Arch Dis Child* 1976;51:170-82.
26. Ferriman D, Gallway JD. Clinical assessment of body hair growth in women. *J Clin Endocrinol Metab* 1961;21:1440-7.
27. Greulich WW, Pyle SI. Radiographic atlas of skeletal development of the hand and wrist. Stanford: Stanford University Press, 1959.
28. Adams J, Polson DW, Franks S. Prevalence of polycystic ovaries in women with anovulation and idiopathic hirsutism. *BMJ* 1986;293:355-8.
29. Kurowski H, Gospe S, Zeman F, Grivetti L. Nutritional factors and anticonvulsant therapies: Effect on growth in children with epilepsy. *Am J Clin Nutr* 1993;58:858-61.
30. Easter D, O'Bryan CG, Verity C. Weight gain with valproate or carbamazepine: A reappraisal. *Seizure* 1997;6:121-5.
31. Penry JK, Dean JC. The scope and use of valproate in epilepsy. *J Clin Psychiatry* 1989;50:17-22.
32. Vela A, Rica I, Martul P. Valoración clínica y hormonal del tratamiento con valproato en mujeres durante el periodo peripuberal. XX congreso de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica. *An Esp Pediatr* 1998;48 (Supl III):90.