

Valproate 치료를 받는 간질환아에서 체중증가와 영향을 주는 인자

조선대학교 의과대학 소아과학교실

장국찬 · 김은영 · 노영일 · 문경래 · 박상기

Valproate-associated weight gain and potential predictors in children with epilepsy

Gook Chan Jang, M.D., Eun Young Kim, M.D., Young Il Rho, M.D.,
Kyung Rye Moon, M.D. and Sang Kee Park, M.D.

Department of Pediatrics, College of Medicine, Chosun University, Gwangju, Korea

Purpose : The purpose of this study was to determine the incidence and potential predictors of weight gain in older children and teens treated with valproate (VPA) for epilepsy.

Methods : Sixty-five subjects aged 8 to 17 years of age, who began VPA treatment between January 1, 2001, and December 31, 2004, and who had documented weight and height measurements at medication initiation and at least one follow-up visit were retrospectively identified. Exclusion criteria were follow-up <6 months, discontinuation of VPA within 6 months, and concurrent therapy with medication known to affect weight (such as topiramate, carbamazepin). Body mass index (BMI) was calculated at initiation and either discontinuation of VPA or last follow-up and stratified into four categories: group 1, underweight <5%; group 2, appropriate 5-85%; group 3, potentially overweight 85-95%; group 4, overweight >95%.

Results : Twenty-eight subjects (77.8%) remained within their same category and eight (22.2%) moved up at least one category. Weight gain (increase in BMI difference) was observed in 72.2% of the 36 subjects treated with VPA. Three factors, neurocognitive status ($P=0.017$), seizure type ($P=0.001$) and duration of VPA treatment ($P=0.035$) were identified to be significant predictors of BMI difference.

Conclusion : VPA induces weight gain in children and teens with epilepsy. These factors which are normal neurocognitive status, primary generalized type and duration of VPA treatment over the 12 months were predictors for an increase of weight gain. Therefore potential weight gain should be discussed with patients before the initiation of therapy and BMI should be monitored closely. (**Korean J Pediatr** 2007;50:484-488)

Key Words : Valproic acid, Weight gain, Body mass index

서 론

일부 항경련제에 의한 체중증가는 많은 환자에서 호소하는 중추신경계 부작용과 함께 환자들의 약물 순응도를 떨어뜨리며 비만에 의한 이차적 위험의 문제가 있어 이에 대한 관심이 많아

지고 있다¹⁾. Valproic acid(VPA)는 8가 탄소 지방산의 구조를 갖는 세계적으로 널리 사용되는 항간질약제이며 편두통과 정동장애 등과 같은 비간질 상태에서도 흔히 사용되고 있는데 VPA 치료를 받는 성인 환자에서의 체중증가는 흔히 잘 알려진 부작용 중의 하나이다.

VPA에 의한 체중증가에 관한 성인에서의 연구를 보면 Dinnesen 등²⁾은 VPA 치료를 받은 성인 간질 환자 63명 중 36명(57%)에서 의미있는 체중증가를 보였다고 하였고 VPA 사용 환자와 carbamazepine(CBZ) 사용 환자의 체중증가 비율을 비교한 Celine 등³⁾은 43%의 체중증가 비율을 보인 CBZ 사용 환자군에 비해 VPA 사용 환자군은 71%의 체중증가 비율을 보였다

접수: 2007년 3월 11일, 승인: 2007년 4월 15일

본 연구는 2003년도 조선대학교 교내연구비의 보조로 이루어졌음.

2005년 대한 소아과학회 제 55차 추계 학술대회에서 구연 발표되었음.

책임저자: 박상기, 조선대학교 의과대학 소아과학교실

Correspondence: Sang Kee Park, M.D.

Tel: 062)220-3043 Fax: 062)227-2904

E-mail: skpark@mail.chosun.ac.kr

고 하였다. Biton 등⁴⁾도 VPA 치료를 받은 부분 또는 전신발작형의 성인 간질 환자에서 lamotrigine 치료를 받은 환자들에 비해 분명한 평균체중의 증가가 있었다고 보고했다. VPA에 의한 체중증가의 원인으로 식욕증가와 비정상적 구갈에 의한 음식물의 섭취증가가 제시되기도 했으며^{2,5)} 최근에는 혈청 leptin의 변화나 인슐린 분비와 당생성의 변화 등과의 관련된 기전들이 알려지고 있다⁶⁻⁸⁾. 이와 같은 연구 결과를 토대로 성인 간질 환자에서 VPA 사용을 고려 할 때는 가급적 체중증가를 피할 수 있는 대책을 마련하고 있는 추세이다.

소아에서의 연구를 보면 Egger 등⁵⁾은 VPA 치료를 받은 100명의 소아환자 중 44명(44%)에서 체중증가가 있었음을 보고하였으며 Demir 등⁹⁾도 성인에서 보다 더 낮은 비율(50%)의 체중증가를 보인다고 하였다. Isojarvi 등¹⁰⁾은 VPA 치료를 받는 청소년기 여아에서 VPA에 의한 체중증가의 경향이 있음을 보고하였으며 Wirrell 등¹¹⁾도 VPA 치료를 받는 10대 소아에서 58%에서 의미 있는 체중증가가 있었음을 보고한 바 있다. 국내에서는 영아에서부터 약 10세경까지의 소아를 대상으로 VPA에 의한 체중증가 등에 대한 연구에서 약 44%의 체중증가를 보고하였다¹²⁾. 그러나 국내에서는 아직까지 10대 전후의 소아 간질 환자를 대상으로 한 VPA에 의한 체중 변화에 대한 보고가 드물다.

이에 저자들은 VPA 치료를 받는 8세에서 17세 사이의 학동기 연령 이상의 소아 청소년기 간질환자들에서 체중증가의 비율과 체중증가와 관련된 예측 인자를 알아보려고 하였다.

대상 및 방법

2001년 1월 1일부터 2004년 12월 31일까지 조선대학교 병원 소아과에서 VPA 단독 요법 치료를 받기 시작한 8세에서 17세까지의 환자 36명을 대상으로 하였다.

연구 기간내 총 65명 환아들의 의무기록을 후향적으로 검토하였으며, VPA 치료 시작시 각 환아들의 키와 체중이 기록되고 최소한 한번이상 재방문시나 치료를 마칠 때에 키와 체중이 재측정되었던 경우만 조사하였다. 치료 기간이 6개월 이하이거나 병합요법을 한 경우(예: topiramate, CBZ), Prader Willi 증후군이나 뇌염, 선천성뇌기형, 저혈당증(hypoglycemia), 뇨독증(uremia) 등에 의한 경련이 발생하는 증후성 간질의 경우도 체중에 영향을 미칠 수 있어 대상에서 제외되었다. 또한 제외된 내용을 살펴보면 8명은 VPA 치료 시작시 키나 몸무게가 측정되지 않았고 11명은 재측정이 되지 않았다. 또한 6명은 6개월내 치료가 중단되었으며 4명은 병합요법을 시행한 경우로 총 29명이 제외되었다. VPA 치료 시작시와 재방문시 두 시점에서 각 환아들의 body mass index(BMI)를 BMI 백분위수 곡선을 이용하여 측정하였다. 이를 통해 대상 환아들을 다음 4가지 BMI 군으로 분류하였는데 1군: 저체중군으로 5 백분위수미만, 2군은 적정 체중군으로 5-85 백분위수, 3군은 비만 위험군으로 85-95 백분위수, 4군은 비만군으로 95 백분위수 이상이었다.

BMI difference를 측정하였는데 먼저 치료 전의 BMI를 측정하고 BMI 백분위수 곡선을 적용하여 치료 후 환아 연령에 해당하는 BMI를 예측하여 예측 BMI를 구했다. 그리고 치료 후 실제 측정된 실측 BMI를 구했으며 이 실측 BMI와 예측 BMI간의 차이를 BMI difference로 정의하였다. 이 BMI difference의 감소는 체지방의 감소를 통한 체중감소를, 증가는 VPA치료로 인한 체중 증가를 반영했다. 그러므로 VPA 치료 전, 후 BMI군의 상승변화와 치료 후 BMI difference의 증가 비율을 이용한 체중 증가를 조사하였다.

또한 체중증가와 관련이 있을 것으로 생각되는 예측 인자들 [치료시작시 연령, 성별, 신경정신 발달(정상, 비정상), 간질형태(전신형, 부분형), 투약기간(12개월 미만, 12개월 이상), 현재치료 지속여부, 평균혈중 약물농도, 병합요법 여부, 치료반응 유무, 고칼슘혈증, 간 기능이상]의 영향을 회귀 분석하였다. 여기서 신경정신 발달은 소아발달상의 신경학적 이상을 나타내는 경우나 정신지체를 보이는 경우를 비정상적으로 정의하였다.

통계처리는 비모수 검정을 이용한 Mann-Whitney 검정법과 SPSS version 10.1K을 이용한 다항회귀 분석을 하였다.

결 과

1. 연구 대상군의 특성

평균연령은 10.9±2.4세(범위: 8.1-17.2), 남녀비율은 7:5 이었고 평균 BMI는 17.2±3.8 kg/m²(범위: 9.6-25.1)이었다. VPA 평균투약 기간은 18.7±10.2개월(범위: 6.1-41.2개월), 혈중 평균 약물농도는 65.8±17.5 µg/mL(범위: 38.2-118.4 µg/mL)이었다 (Table 1).

2. VPA 투여 전후의 대상군의 분포 양상

치료시작시 1군에는 8명(22.2%), 2군에는 22명(61.1%), 3군에는 6명(16.7%)의 환아가 있었으며 특별히 비만군인 4군에 해당하는 환아는 없었다. 그러나 VPA 치료 후 1군엔 5명(13.9%), 3군에는 4명(11.1%)으로 시작시보다 각각 3명과 2명이 줄었지만 2군은 1명, 치료시작시 한명도 없었던 4군엔 치료 후 4명의 환아가 발생하여 군 간의 이동변화가 있었음을 알 수 있었다(Fig. 1). 즉 치료 전 1군인 저 체중군 환아 중 3명이 치료 후 적정체

Table 1. Data for Study Group (n=36)

Items	Mean±S.D.	Range
Age at onset of VPA therapy (yr)	10.9±2.4	8.1-17.2
Sex (M:F)	7:5	
BMI at onset of VPA therapy (kg/m ²)	17.2±3.8	9.6-25.1
Duration of VPA therapy (month)	18.7±10.2	6.1-41.2
Serum level of VPA (µg/mL)	65.8±17.5	38.2-118.4

VPA, valproic acid; BMI, body mass index

중군으로 한 단계 상승했으며 또한 2군인 적정체중군 환자 중 1명이 비만위험군으로 1명은 비만 군으로 치료 후 각각 한 단계, 두 단계의 상승을 보였다. 또한 치료 전 3군인 비만위험군 환자 3명은 또한 비만군으로의 한 단계 상승변화를 보여 총 8명의 환아가 VPA 치료전보다 치료 후에 최소 한 단계 이상의 BMI군의 상승 변화를 보였다(Table 2).

3. VPA 투여에 따른 체중 변화 양상

BMI백분위수 곡선에 의해 치료 후 환자 연령에 맞춰 예측했던 BMI 값보다 실제로 측정된 BMI 값이 증가된 경우, 즉 BMI difference가 증가된 경우는 전체 대상 환자 중 26명(72.2%)로 VPA 치료에 따른 체중 증가율을 나타내었다.

4. VPA 투여시 체중 증가의 예측 인자

체중 증가와 관련된 것으로 생각된 인자들과 BMI difference와의 관계를 회귀 분석하였다. 신경정신 발달 상태는 정상, 비정상으로 구분하였는데 정상인 경우는 전체 83.3%(30명)이었으며

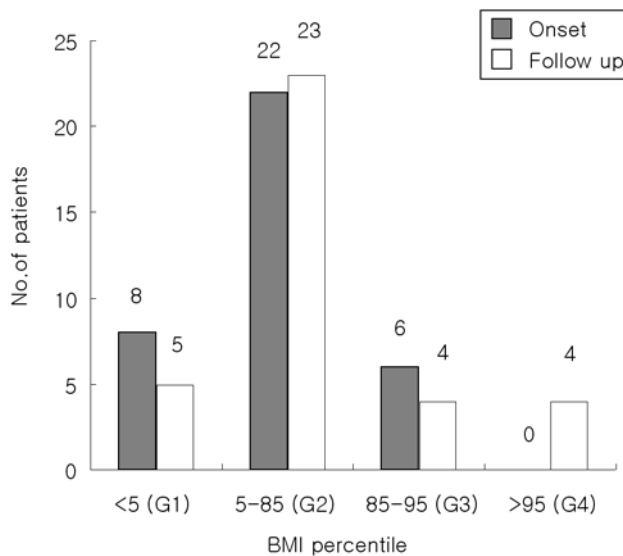


Fig. 1. This graph shows a frequency distribution of BMI category by using the measurements at onset and Follow-up of VPA treatment (n=36).

Table 2. Changes of BMI Category at Follow-up Compared to Onset of VPA Treatment

BMI category at Onset	BMI category at Follow-up				No.
	Under-weight	Appropriate	Potentially overweight	over-weight	
Underweight	5	3	0	0	8
Appropriate	0	20	1	1	22
Potentially overweight	0	0	3	3	6
No.	5	23	4	4	36

정상적인 신경 정신 발달 상태는 통계학적으로 유의한 체중증가의 예측인자로 보였다($P=0.017$). 전신 형과 부분 형으로 나눈 간질형태 중 전신형은 69.4%(25명)이었는데 전신형 간질발작의 경우 통계학적으로 유의한 체중증가의 예측 인자로 보였다($P=0.001$). 또한 투약기간 중 12개월 이상 VPA를 투약한 경우는 전체 44.4%(16명)로 통계학적으로 유의한 체중증가의 예측인자로 보였다($P=0.035$). 그러나 12살을 기준으로 구분한 치료 시작 시 연령, 성별인자, 현재치료 여부, 평균혈중 약물농도, 병합요법 치료반응, 고칼슘혈증과 간기능 이상 등은 유의성이 없었다 (Table 3).

Table 3. Potential Predictors of Weight Gain during VPA Treatment (n=36)

Predictor	Median (25th, 75th percentile) of BMI difference	P value	person (%)
Age at onset valproate			
12 years or younger	1.3 (-0.2, 2.5)	0.813	22 (61)
13 through 17 years	1.2 (-0.4, 3.2)		14 (39)
Sex			
Male	1.3 (0.4, 3)	0.432	21 (58)
Female	0.7 (-0.5, 2.7)		15 (42)
Neurocognitive status			
Normal	1.3 (0.6, 3.2)	0.017*	30 (83)
Abnormal	-0.4 (-1.0, 0.8)		6 (17)
Seizure type			
Generalized	1.6 (0.7, 3.3)	0.001 [†]	25 (69)
Partial	-0.1 (-0.8, 0.9)		11 (31)
Month on valproate			
≤12 months	0.8 (-0.2, 1.6)	0.035*	16 (44)
>12 months	2.3 (1.1, 2.6)		20 (56)
Current therapy			
Valproate continued	1.3 (0.1, 3.2)	0.325	24 (67)
Valproate discontinued	0.7 (-0.2, 1.9)		12 (33)
Serum level			
<50 µg/dL	1.2 (0.1, 2.4)	0.063	11 (35)
≥50 µg/dL	1.4 (-0.8, 2.8)		20 (65)
Mono vs Polytherapy			
Polytherapy	0.8 (0.4, 1.5)	0.192	10 (32)
Monotherapy	1.9 (-0.4, 3.5)		26 (68)
Seizure response			
Seizure free	1.3 (-0.1, 2.7)	0.857	29 (81)
Ongoing seizure	1.2 (-0.3, 3.4)		7 (19)
Hypercalcemia			
Yes	1.6 (0.7, 3.2)	0.314	2 (11)
No	0.9 (-0.3, 2.4)		16 (89)
Liver function abnormality			
Yes	2.0 (0.2, 2.4)	0.375	4 (15)
No	0.7 (-0.5, 2.1)		23 (85)

* $P<0.05$, [†] $P<0.01$

고 찰

VPA는 전신형 발작 및 부분형 간질발작 등에 효과적인 항간질약제로 소아에서 성인에 이르기까지 폭넓게 사용되고 있다. 하지만 환자에게서 체중증가, 구토, 복통, 간독성 등의 소화기계 이상, 혈소판 감소증등의 혈액학적 이상, 탈모, 내분비 변화 등의 부작용을 야기할 수 있는 문제점이 있다. 이 중에서 체중증가는 청소년기 환자에게 사회정신적 어려움을 야기하거나 약물 순응도에 영향을 끼칠 수 있다. 학동, 청소년기 소아들은 외모에 관심을 갖게 되는 시기로 약물복용이 체중증가를 유발 한다면 약물복용을 기피할 수도 있다. 따라서 약물 복용에 대한 순응도 저하로 갑작스런 간질 발작의 위험을 초래하게 된다. 간질 환아에서 정신 사회적 문제에 대한 연구에 의하면 약물복용에 의한 체중증가는 낮은 자아상과 사회적 고립감을 야기해 더욱 환아들을 정신적 사회적으로 어려움에 처하게 할 수 있다고 했다^{13,14}. 특히 소아비만은 성인 비만으로 이행될 가능성이 높고 비만 합병증의 위험률이 높아 갈수록 심각한 문제로 대두되고 있다¹².

VPA가 체중증가를 유발하는 여러 기전들이 제기되어왔으나 아직 명확히 밝혀지지는 않았다. Isojarvi 등¹⁰은 VPA가 혈중 인슐린을 증가시키고 Insulin-like growth factor-binding protein을 감소시켜 체중증가를 발생시킨다고 하였다. Turnbull 등¹⁵과 Rogers 등¹⁶의 보고에 의하면 VPA는 간내에서 β -oxidation의 주요 산물인 케톤체의 생성을 억제하여 간기능을 저하시키고 당의 신생성을 저해하여 체중증가를 유발한다고 하였다. 또한 인간 에너지 균형에 관련된 많은 생리학적 변수를 대상으로 한 Breum 등¹⁷의 연구에 의하면 VPA가 지방산의 β -oxidation을 저하시키고 미토콘드리아 막의 지방산의 수송에 기본 조효소인 카르니틴과 상호 작용하여 혈장내 유리 카르니틴의 농도를 낮추는 등의 기전으로 체중증가를 유발하는 것으로 알려졌다. 최근 동물 실험에서 VPA는 교감신경계의 조절 기능이 있는 시상하부 영역을 활성화시켜 체중 증가를 일으킨다고 하였고 흥미롭게도 VPA가 에너지 소모를 감소시키고, 효율을 증가시킴으로써 섭취량과 상관없이 비만을 유도한다고 보고하였다¹⁸⁻²⁰. Vorum 등²¹은 VPA가 알부민과 palmiate와의 결합을 방해하여 긴사슬 지방산의 이용이 증가되고 이로 인한 인슐린 분비의 자극으로 혈청 포도당 농도가 감소되어 식욕증가를 일으킨다고 하였다. 또한 지방세포 내 *ob* gene에 의해 생성되는 것으로 알려진 혈청 leptin이 비만환자에서 비만하지 않은 사람들 보다 확실히 높고 이 혈청 leptin은 체지방 비율과 밀접한 연관성이 있음을 보고한 연구들도 있다^{7,8}. 이를 근거로 Verotti 등²²은 1년간 VPA를 복용한 성인여자 환자에서 체중증가와 혈청 leptin과의 관계에 대한 연구를 시행하여, 체중증가와 혈청 leptin의 증가는 서로 비례관계가 있음을 보고했다. Shoenfeld와 Warden²³은 leptin 수용체의 이상이나, 수용체가 결합 후 leptin에 저항성이 생기는 경우, 음성 되먹이기 기전이 소실되어 식욕이 증가해 비

만해진다고 했으며 VPA치료를 받고 있는 환아에서 다른 약제에 비해 혈청 leptin이 높은 것으로 보고되고 있다²⁴.

앞서 언급한대로 소아에서의 연구^{3,8,10}는 44-58%까지의 체중증가를 보여 57-71%의 체중증가를 보인 성인보다는 더 낮다고 보고 되어왔다. 그러나 본 연구에서는 36명의 대상환아 중 26명(72.2%)이 체중 증가를 나타내었다. 이는 VPA의 최소 총투약기간을 기존의 다른 연구에 비해 6개월로 충분히 길게 설정한 점과 한국사회의 문화적 특성상 부모들이 환아가 허약하다는 이유로 별도의 보양식 등을 많이 섭취하였는지에 대해서도 고려해야 할 것으로 생각된다. Wirrell 등¹¹은 VPA치료를 받는 소아 간질환아에서 체중증가에 영향을 미치는 인자를 분석하여 정상 신경정신 발달과 전신형 발작인 경우에 체중증가에 더 영향을 준다고 하였는데 본 연구에서는 정상 신경 정신발달, 전신 발작형 간질, 12개월 넘는 투약기간 등이 유의한 예측인자였다. 이러한 인자들이 체중증가에 영향을 미치는 기전은 아직 잘 알려진 바가 없어 향후 연구되어야 할 것으로 생각된다.

본 연구에서는 환아의 의무기록을 후향적으로 검토하였기에 삼두근 등의 피부 주름 두께는 측정되지 않았고 다만 BMI 백분위수 곡선을 이용한 환아의 연령 대비별 BMI가 측정되었다. 그리고 환아들이 건강 보조식품 등을 많이 먹었는지의 여부는 조사되지 않았고, 체중증가에 연관된 사춘기 단계의 기록이 대부분 환아에서 미비했다는 점이 향후 연구시 보완되고 조사되어야 할 부분으로 생각된다.

요 약

목적 : VPA치료를 받는 소아 청소년기 간질환자들에서 체중증가의 비율과 체중증가에 관련되는 예측 인자를 알아보고자 하였다.

방법 : 2001년 1월 1일부터 2004년 12월 31일까지 VPA 치료를 받기 시작한 8세에서 17세까지의 환아를 대상으로 하였다. 제외기준은 치료 시작후 6개월 이내 치료가 중단된 경우, 체중에 영향을 주는 약물을 병합한 경우 등이었다. VPA 치료 시작시와 치료 시작 후 한번이상 제방문시에 체중과 신장이 측정되어 두 시점에서 BMI를 측정후 대상 환아들을 백분위수에 따라 4가지의 BMI군으로 분류하여 BMI군의 상승여부를 조사했으며 체중증가율을 의미하는 BMI difference를 계산하였다. 또한 체중증가에 영향을 미치는 여러 인자들을 회귀분석 하였다.

결과 : 전체 36명중 총 8명의 환아가 VPA 치료전보다 최소한 단계 이상의 BMI군의 상승변화를 보였으며 대상환아의 72.2%에서 체중증가(BMI difference의 증가)를 나타내었다. 신경정신 발달($P=0.017$), 간질 형태($P=0.001$), 투약기간($P=0.035$)은 통계적으로 유의한 체중증가에 영향을 미치는 예측인자였다.

결론 : VPA는 간질 환아에서 체중증가를 유발하며 정상 신경정신 발달, 전신 발작형 간질, 12개월 이상의 투약기간이 체중증가의 예측인자로 생각된다. 따라서 VPA 치료를 받는 소아 간

질환자에서는 치료 시작 전에 VPA로 인한 체중증가의 가능성을 고려하여 치료 받는 중 BMI의 지속적인 감시측정이 필요할 것으로 생각된다.

References

- 1) Kim SJ, Park HS, Hwang JS, Jung YJ, Ko TS. Change of body weight according to antiepileptic drugs in children with epilepsy: Valproic Acid vs. Topiramate. *J Korean Child Neurol Soc* 2003;11:68-72.
- 2) Dinesen H, Gram L, Andersen T, Dam M. Weight gain during treatment with valproate. *Acta Neurol Scand* 1984; 70:65-9.
- 3) 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.
- 4) Biton V, Mirza W, Montouris G, Vuong A, Hammer AE, Barrett PS. Weight change associated with valproate and lamotrigine monotherapy in patients with epilepsy. *Neurology* 2001;56:172-7.
- 5) Egger J, Brett EM. Effects of sodium valproate in 100 children with special reference to weight. *BMJ* 1981; 283:577-81.
- 6) Isojarvi JI, Rattya J, Myllyla VV, Knip M, Koivunen R, Pakarinen AJ, Tekay A, Tapanainen JS. Valproate, lamotrigine, and insulin-mediated risks in women with epilepsy. *Ann Neurol* 1998;43:446-51.
- 7) Considine RV, Sinha MK, Heiman ML. Serum immunoreactive leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Engl J Med* 1996;34:292-5.
- 8) Maffei M, Halaas J, Ravussin E. Leptin level is human and Rodent: measurement of plasma leptin and *ob* gene RNA in obese and weight-reduced subjects. *Nat Med* 1995;1:1155-61.
- 9) Demir E, Aysun S. Weight gain associated with valproate in children. *Pediatr Neurol* 2000;22:361-4.
- 10) Isojarvi JI, Laatikainen TJ, Knip M, Pakarinen AJ, Juntunen KTS, Myllyla VV. Obesity and endocrine disorders in women taking valproate for epilepsy. *Ann Neurol* 1996; 39:579-84.
- 11) Wirrell EC. Valproic acid-associated weight gain in older children and teens with epilepsy. *Pediatr Neurol* 2003;28: 126-9.
- 12) Kim IC, Kim ES, Bae EJ, Park WI, Lee HG, Lee KJ. The pattern of weight gain and change of peripheral serum lipid profiles in idiopathic epileptic children treated with valproate. *J Korean Child Neurol Soc* 2002;10:81-6.
- 13) Wirrell EC, Camfield CS, Camfield PR, Dooley JM, Gordon KE, Smith B. Long-term psychosocial outcome in typical absence epilepsy: Sometimes a wolf in sheep's clothing. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1997;151:152-8.
- 14) Austin JK, Smith MS, Risinger MW, McNelis AM. Childhood epilepsy and asthma: Comparison of quality of life. *Epilepsia* 1994;35:608-15.
- 15) Turnbull DM, Dick DJ, Wilson L, Sherratt HS, Alberti KG. Valproate causes metabolic disturbance in normal man. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1986;49:405-10.
- 16) Rogers V, Vandenberghe Y, Vercruysse A. Inhibition of gluconeogenesis by sodium valproate and its metabolites in rat hepatocytes. *Xenobiotica* 1985;15:759-65.
- 17) Breum L, Astrup A, Gram L. Metabolic changes during treatment with valproate in humans: Implication for untoward weight gain. *Metabolism* 1992;41:S29-37.
- 18) Panksepp J, Meeker RB. The role of GABA in the ventro medial hypothalamic regulation of food intake. *Brain Res Bull* 1980;5:453-60.
- 19) Dornhorst A, Jenkins JS. The evaluation of sodium valproate treatment of Nelson's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1983;56:985-91.
- 20) Astrup AV. Sodium valproate promotes obesity by reducing energy expenditure. *Int J Obesity* 1983;13:126.
- 21) Vorum H, Gram L, Honore B. Valproate and palmitate binding to serum albumin in valproate-treated patients: Relation to obesity. *Epilepsy Res* 1993;16:55-64.
- 22) Verrotti A, Basciani F, Moresi S, de Martino M, Morgese G, Hiarelli F. Serum leptin changes in epileptic patients who gain weight after therapy with valproic acid. *Neurology* 1999;53:230-2.
- 23) Shoenfeld WN, Warden CH. Pediatric obesity. An overview of etiology and treatment. *Pediatric Clin North Am* 1997;44: 339-61.
- 24) Yoon WS, Ryu NE, Woo YJ. Serum leptin levels in epileptic children with anticonvulsant medication. *J Korean Child Neurol Soc* 1999;6:285-9.