

**FERNANDA PRIETO DE ALMEIDA**

**EFEITOS DO HORMÔNIO TIREOIDEANO T3 NO SISTEMA NERVOSO CENTRAL  
ASSOCIADOS A DIABETES MELITO INDUZIDA POR ALOXANA**

Dissertação apresentada ao programa de Pós Graduação em Fisiologia Humana do Instituto de Ciências Biomédicas (ICB) da Universidade de São Paulo para a obtenção do título de Mestre em Ciências.

Área de concentração: Fisiologia Humana

Orientadora: Profa. Dra. Andréa da Silva Torrão

Versão corrigida. A versão original eletrônica encontra-se disponível tanto na Biblioteca do ICB quanto na Biblioteca Digital de Teses de Dissertações da USP (BDTD).

São Paulo  
2016

## RESUMO

ALMEIDA, F.P. **Efeitos do hormônio tireoidiano T3 no sistema nervoso central associados a diabetes melito induzida por aloxana**. 2016. 69 f. (Mestrado em Fisiologia Humana) - Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2016.

Nos últimos anos tem sido demonstrado que alterações do metabolismo de glicose e deficiência e/ou resistência à insulina no encéfalo podem estar relacionadas às doenças neurodegenerativas, sugerindo que a Diabetes Melito (DM) tenha uma relação com tais doenças, como a Doença de Alzheimer (DA). Além dessa relação vários estudos sugerem uma modulação dos hormônios tireoideanos (HT) sobre a sinalização de insulina e a função do sistema nervoso, e que sua falta ou seu excesso estão envolvidos em sintomas neurológicos. No entanto, pouco se sabe sobre os efeitos dos HT na função do sistema nervoso adulto. O objetivo desse trabalho foi analisar a relação entre o hipertireoidismo e modificações proteicas no sistema nervoso central, associados a DM. Para isso, ratos Wistar adultos foram injetados com monodratado de aloxana (ratos diabéticos) ou veículo (ratos euglicêmicos) e tratados com T3 durante 30 dias. Esses animais foram avaliados quanto à atividade motora, estado de ansiedade e desempenho cognitivo de memória em testes comportamentais e quanto às proteínas relacionadas à sinalização de insulina, BDNF e marcadoras de neurodegeneração avaliadas pelos métodos de *immunoblotting*, ELISA e PCR nas regiões do córtex e hipocampo. O tratamento crônico com T3 produziu um efeito ansiolítico e um atraso na aquisição de informações aprendidas, apesar da consolidação não ser modificada, nos animais euglicêmicos. Por outro lado, o T3 promoveu a melhora do processo neurodegenerativo e na via da sinalização da insulina no hipocampo dos animais diabéticos. Esses dados sugerem, de modo geral, um efeito benéfico do HT sobre o a função encefálica de animais diabéticos e propõe que estudos mais aprofundados sobre a ação dos HTs no encéfalo adulto pode ser de grande relevância para futuras terapias no tratamento da resistência insulínica encefálica relacionada ao DM.

**Palavras chave:** Doença de Alzheimer. Diabetes melito. Hormônio tireoideano. Demência. Hipocampo. Insulina.

## ABSTRACT

ALMEIDA, F.P. **Effects of thyroid hormone T3 in the central nervous system associated with diabetes mellitus induced by alloxan.** 2016 69 p. Masters thesis (Physiology) - Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2016.

In recent years it has been shown that glucose metabolism disorders and disabilities and / or insulin resistance in the brain may be related to neurodegenerative diseases, suggesting that Diabetes Mellitus (DM) has a relationship with such diseases as Alzheimer's disease (AD). Moreover several studies suggest a modulation of thyroid hormones (TH) on insulin signaling and function of the nervous system, and that their lack or their excess are involved in neurological symptoms. However, little is known about the effects of TH function in the adult nervous system. The objective of this study was to analyze the relationship between hyperthyroidism and protein changes in the central nervous system associated with DM. For this, Wistar adult rats were injected with alloxan monohydrate (diabetic rats) or vehicle (euglycemic rats) and treated with T3 for 30 days. These animals were evaluated for motor activity, state of anxiety and cognitive memory performance in behavioral tests and the protein related signaling insulin, BDNF and markers of neurodegeneration, assessed by immunoblotting method, ELISA and PCR regions of the cortex and hippocampus. Chronic treatment with T3 produced an anxiolytic effect and a delay in the acquisition of learned information, although consolidation not be modified. Furthermore, T3 allowed improvement of the neurodegenerative process and the insulin signaling pathway in the hippocampus of diabetic animals. These data suggest, in general, a beneficial effect of TH on the the brain function of diabetic rats and suggests that depth investigations into the actions of THs in the adult brain can be of great relevance for future treatments for brain insulin resistance related to DM.

**Keywords:** Alzheimer's disease. Diabetes mellitus. Thyroid hormone. Dementia, Hippocampus. Insulin.

## **1 INTRODUÇÃO**

### **1.1 Diabetes melito e Demência**

A manutenção da glicemia em níveis normais é atingida pelo equilíbrio entre a capacidade dos tecidos periféricos (músculo, tecido adiposo, fígado) de absorver glicose para dentro das células e a capacidade do pâncreas de secretar insulina, hormônio responsável pela absorção de glicose nos tecidos (DeFRONZO, 2000). A diabetes melito (DM) (normalmente referida apenas como diabetes) é uma desordem metabólica complexa caracterizada por hiperglicemia e é o resultado de defeitos relativos ou absolutos na secreção e/ou ação da insulina. Conseqüentemente, a glicose não é eficientemente transportada e metabolizada nos órgãos-alvo. A diabetes mellitus pode ser classificada em duas categorias: tipo 1 e tipo 2, sendo que a do tipo 2 responde nos Estados Unidos por cerca de 90-95% de todos os casos (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2013). Já no Brasil, segundo a Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia, baseada no censo IBGE 2010, o número oficial de pacientes com diabetes já chega a 12 milhões.

No encéfalo, a glicose carregada pela corrente sanguínea é transportada através da barreira hematoencefálica e posteriormente para o interior das células neurais. Vários estudos têm demonstrado o papel da glicose como principal nutriente do encéfalo, documentando seu metabolismo e controle, bem como mostrado que regiões cerebrais relacionadas com aprendizado e memória, tais como hipocampo, amígdala e córtex pré-frontal, exibem aumento da utilização de glicose, evidenciada por estudos que utilizam técnicas de tomografia por emissão de pósitrons. Além disso, esses estudos têm indicado que a insulina afeta várias funções cerebrais incluindo cognição e memória (ALKIRE et. al., 1998; HOYER, 2002; KILPATRICK et. al., 2003; SWARTZ et. al., 1995; TALLEY et. al., 2002;).

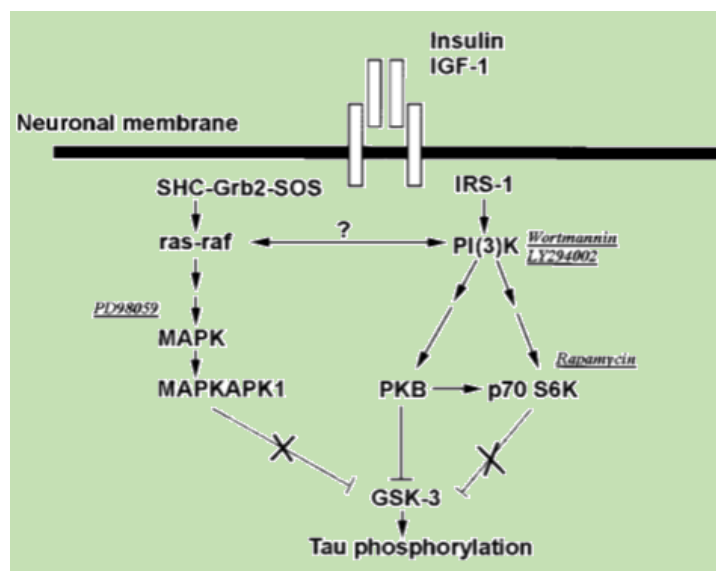
Nos últimos anos, tem sido sugerido que alterações no metabolismo de glicose e a deficiência e a resistência à insulina no encéfalo podem estar relacionadas à Doença de Alzheimer (DA) (DE LA MONTE et. al., 2005; GASPARINI et al., 2002; HOYER et. al., 2004; SALKOVIC-PETRISIC et. al., 2006). Essa relação entre DA e alteração do metabolismo de glicose encefálico tem sido considerada em parte pelo fato de pacientes com DM apresentarem comprometimento cognitivo, especialmente pacientes idosos com DM tipo 2, onde o principal fator é a resistência à insulina (BIESSELS et. al., 2005). Neste contexto, vários trabalhos mostram, por exemplo, que

pacientes com DM tipo 1 apresentam prejuízos de aprendizagem e memória quando comparados à população geral saudável (revisado em DUARTE, 2015). Junto a esses déficits de função cerebral o diabetes também pode induzir alterações estruturais como perda neuronal, desmielinização e gliose. Além disso, algumas regiões do encéfalo que apresentam expressão mais abundante de insulina e de receptores de insulina, como, hipocampo, lobo temporal e diencéfalo, são os alvos mais vulneráveis aos processos neurodegenerativos da DA (DE LA MONTE et. al. 2005; GAMMELTOFT et. al. 1985). Assim, a DA pode ser considerada como uma forma de diabetes encefálico, que tem elementos de resistência à insulina e deficiência insulínica. Para consolidar esse conceito, foi proposto que a DA poderia se referida como “Diabetes tipo 3” (RIVERA et. al., 2005; STEEN et. al., 2005).

A sinalização da insulina na célula (**Figura 1**) é mediada por duas vias de transdução: a via da quinase fosfatidil-inositol3 (PI3 quinase) e a via de proteínas quinases ativadas por mitógeno (MAPKs) que controlam a captação de glicose pelas células (JOHNSTON et al., 2003). Essa sinalização inicia-se com a ativação do receptor de insulina (IR), que resulta na estimulação e fosforilação de seus substratos IRS (IRS1-IRS4) e Shc (BOURA-HALFON; ZICK, 2009; SUN ; LIU, 2009). As IRS servem como sítios para moléculas de sinalização com domínios SH2 tais como PI3K, que é crucial para a ativação da proteína AKT (BOURA-HALFON et. al., 2009). A insulina aumenta a atividade da proteína quinase AKT, que por sua vez, inibe a GSK3 por fosforilação do resíduo de Ser9 em GSK3 $\beta$  ou de Ser21 em GSK3 $\alpha$  (FRAME et al. 2001). A inativação de GSK3, principalmente sua isoforma beta, pode ser mediada também pelas MAPKs (THORNTON et. al., 2008). Além da regulação de GSK3 por fosforilação em Serina, GSK3 $\beta$  e GSK3 $\alpha$  podem ser reguladas por atividade em Tirosina (Tyr), fosforilando resíduos 216 ou 279, respectivamente. Sob condições fisiológicas, quando GSK3 é fosforilada nos resíduos Tyr 216 e Tyr 279 leva a um aumento na atividade desta proteína (BHAT et. al., 2000).

No contexto da DA, é interessante notar que a via da PI3 quinase está relacionada também com a regulação do peptídeo  $\beta$  Amilóide ( $\beta$ A) e com a fosforilação da proteína associada a microtúbulo Tau (ISHIGURO et. al., 1993; PHIEL et. al., 2003; SALKOVIC-PETRISIC et. al., 2006), os dois principais marcadores histopatológicos da DA. Assim, alterações no metabolismo do  $\beta$ A e na fosforilação balanceada da proteína Tau geradas por distúrbios das vias de sinalização da insulina poderiam acarretar na DA. Deficiências na sinalização encefálica de insulina parecem contribuir

para a neurodegeneração devido a: (i) ativação anormal de quinases que fosforilam a proteína Tau; (ii) expressão da proteína precursora do peptídeo amiloide (APP) e acúmulo de  $\beta$ A; (iii) oxidação e estresse de retículo endoplasmático; (iv) geração de espécies reativas de oxigênio e nitrogênio que causam danos a proteínas, RNA, DNA e a lipídeos; (v) disfunção mitocondrial; (vi) ativação pro-inflamatória e de cascata de morte celular programada; (vii) queda da regulação de genes que medeiam a homeostase colinérgica. Junto a esses efeitos da resistência à insulina, sistemas envolvidos em processos de plasticidade neural, memória e cognição, são significativamente comprometidos (ADOLFSSON et. al., 1980; CASELLI, et. al., 2008; FUJISAWA et. al., 1991; LANGBAUM et. al., 2010; MOSCONI et. al., 2008; 2009).



**Figura 1** - Via de sinalização da insulina (HONG et. al., 1997)

## 1.2 Hormônio tireoideano, sinalização de insulina e neurodegeneração

Além da relação entre disfunções da sinalização de insulina e a DA, vários estudos sugerem uma modulação dos hormônios tireoideanos (HTs) sobre a sinalização de insulina e sobre a função do sistema nervoso (BRUNETTO et. al., 2012; JOHNSON, 2006; MIAO, et. al., 2011). Os HTs são importantes reguladores do crescimento, desenvolvimento e metabolismo. As ações da 3,5,3'-triiodo-L-tironina (T3) e da L-tiroxina (T4) podem ocorrer pela sua ligação ao receptor nuclear dos HTs regulando a expressão gênica (WU; KOENING, 2000; YEN et. al., 2006; ZHANG; LAZAR, 2000). Apesar de T3 representar apenas 10% da produção da glândula tireóide e T4 representar 90%, T3 é a forma biologicamente ativa que se liga ao

receptor, sendo o T4 considerado como um pró-hormônio (CATALDO et. al., 2001). Dessa forma, ocorre um processo de desiodação que converte T4 a T3 que é catalisado pelas desiodases do tipo I, II e III (D1, D2, D3, respectivamente), sendo D2 encontrada na tireóide, cérebro, hipófise anterior, tecido adiposo marrom, coração, músculo esquelético e placenta, e a principal responsável pelo T3 circulante (BIANCO; KIM, 2006). Estudos demonstram que existe uma alta densidade de receptores para T3 no encéfalo de ratos, e a sua distribuição espacial e regional foram descritas tanto durante o desenvolvimento como no encéfalo adulto (LUNARDELLI et. al., 2007; SMITH et. al., 2002;). Esses receptores foram encontrados, por exemplo, na região da amígdala, hipocampo, córtex e cerebelo (DUSSALT, 1987).

A transferência de T4 e T3 através da barreira hematoencefálica é mediada por transportadores do hormônio tireoideano como o transportador de monocarboxilato 8 (MCT8) e o polipeptídeo transportador de anión orgânico 1 (OATP1). A atividade de D2 em astrócitos converte T4 para T3 de forma ativa, o que influencia a biodisponibilidade do HT para locais dentro do encéfalo (KAPOOR, et. al., 2015).

A relação entre alterações dos HTs e diabetes vem sendo investigada desde 1927, por Coller e Huggins, que apontaram uma associação do hipertireoidismo e o agravamento do diabetes. Eles mostraram que a remoção cirúrgica de partes da glândula tireóide resultava em restauração da tolerância à glicose em pacientes hipertireoideos que sofriam de diabetes. Os HTs estimulam a expressão, bem como a atividade das enzimas das vias glicolítica e oxidativa, mecanismo pelo qual aceleram o processo de metabolização da glicose, o que leva à redução do seu conteúdo intracelular e à geração de um gradiente que favorece sua entrada nas células (CHEN-ZION et. al., 1995). Um outro estudo mostrou que a expressão proteica e a porcentagem do transportador de glicose do tipo 4 (GLUT4) presente na membrana plasmática estão reduzidas no músculo esquelético e tecido adiposo de ratos hipotireoideos e que a administração de T3 aumenta rapidamente (30 min) o conteúdo de GLUT4 na fração correspondente à membrana plasmática desses tecidos (BRUNETTO et. al., 2012). Além disso, um trabalho recente enfatiza que a presença de auto-anticorpos de tiroperoxidase no DM tipo 1 é altamente preditivo para o desenvolvimento da disfunção tireoidiana, sendo que, nesse mesmo trabalho verificaram uma maior frequência global de diagnósticos de hipotireoidismo em pacientes com DM tipo 1 em relação a DM tipo 2. Esse trabalho sugere, portanto, que o diabetes e o hipotireoidismo são condições mútuas, aplicando-se tanto aos

pacientes com DM tipo 1 como DM tipo 2, embora os pacientes com DM tipo 1 sejam os mais predispostos (JOFFE; DISTILLER, 2014).

Em relação ao sistema nervoso, o papel dos HTs tem sido mais investigado nos períodos embrionário e pós-natal e pouco se sabe sobre seu papel no encéfalo adulto. No entanto, o hipotireoidismo em indivíduos adultos vem sendo associado a diversos sintomas neurológicos, incluindo anormalidades afetivas e déficit cognitivo, ataxia cerebelar, falta de coordenação dos movimentos, perda de memória, alucinação, confusão e comportamento psicótico que podem ser tão graves como em doenças neurodegenerativas (NASSIF; RIBEIRO, 2012; SMITH et. al., 2002). Buras e colaboradores (2014) mostraram que o hipotireoidismo no início da fase adulta de ratos machos pode produzir um efeito ansiogênico leve.

Já os sintomas do hipertireoidismo incluem nervosismo, tremor, estupor, taquicardia, ansiedade, paranoia, sintomas de mania e depressão afetiva (HALL, 1983; REUS, 1986). Alguns dados também sugerem que os HTs participam da modulação do metabolismo da glicose no encéfalo adulto, e alterações cerebrais induzidas pela tireotoxicose poderiam ser recuperadas quando os níveis de HTs são normalizados (MIAO et. al., 2011).

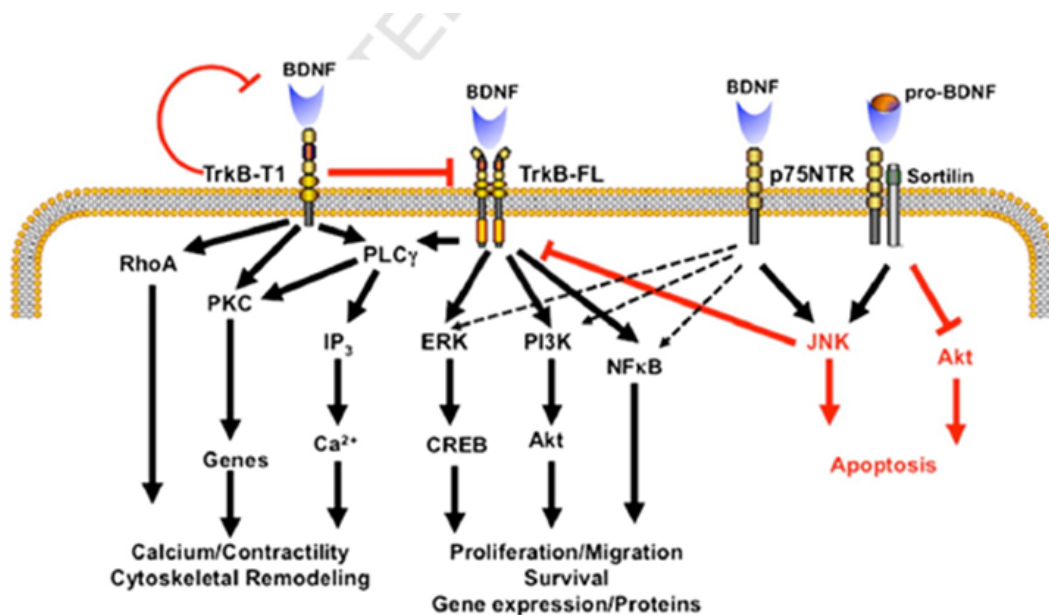
O hipotireoidismo tem sido considerado uma causa secundária reversível de demência (CUMMINGS, 1992; HORVATH et. al., 1989). O declínio cognitivo muitas vezes aparece concomitante ao envelhecimento e é particularmente associada a declínios hormonais, particularmente dos HTs (LOOSEN, 1992), juntamente com vários distúrbios psiquiátricos e desmielinizantes. Além disso, podemos destacar o importante fato de que a disfunção da tireóide tem sido citada como um possível fator de risco para a DA, sendo que já foi descrito uma redução na expressão do receptor de HTs no hipocampo de pacientes com DA (CALZÀ, 1997; KUNG et. al., 1992; LOOSEN, 1992;). Vale ressaltar que alguns trabalhos apontam para uma relação inversa entre os níveis de HTs e a proteína APP precursora do peptídeo  $\beta$ A (CONTRERAS-JURADO; PASCUAL, 2012; O'BARR et. al., 2006).

### **1.3 Fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF)**

O BDNF é um membro da família dos fatores neurotróficos que desempenha um papel fundamental na regulação da sobrevivência, crescimento e manutenção dos



neurônios (MATTSON et. al., 2004). Os dados sobre a expressão do BDNF e sua sinalização fisiológica ou significado fisiopatológico ainda estão sendo explorados. No entanto, dada a importância dos fatores neurotróficos no cérebro, o reconhecimento da participação do BDNF em doenças neurológicas e psiquiátricas vem aumentando (NOWACKA; OBUCHOWICZ, 2013; NUMAKAWA et. al., 2013; ZAGREBELSKY; KORTE, 2014). O BDNF apresenta alta afinidade pelo receptor tirosina quinase B (TrkB), e essa ligação está envolvida no desenvolvimento e maturação dos sistemas nervosos central e periférico (YOSHII; PATON, 2010). Membros intracelulares relacionados à cascata de sinalização de TrkB incluem ERK/MAPK e PI3K/PKB (Figura 2; ALMEIDA et. al., 2005; HETMAN et. al., 1999.). A diminuição da produção de BDNF parece ser um fator patogênico comum a DA e a depressão (TSAI, 2003). Amostras de hipocampo de doadores com DA apresentam diminuição da expressão de BDNF (CONNOR et. al., 1997). Além disso, outros estudos mostram redução nos níveis plasmáticos de BDNF em indivíduos com DA (GEZEN-AK et. al., 2013; LASKE et. al., 2006).



**Figura 2** - Via de sinalização do BDNF (PRAKASH ; MARTIN, 2014)

No contexto do diabetes, é interessante notar que o BDNF reduz a ingestão de alimentos e reduz os níveis de glicose no sangue em ratos diabéticos obesos. O efeito hipoglicemiante do BDNF não pode ser atribuído somente ao efeito hipofágico, porque a administração de BDNF tem efeitos benéficos na homeostase da glicose e melhora a resistência à insulina em camundongos (db/db), mesmo quando a ingestão de alimentos está controlada (NAKAGAWA et. al., 2000; ONO et. al., 1997; TONRA et.

al., 1999,). Um estudo em humanos demonstrou que BDNF é inibido durante o estado hiperglicêmico, ou seja, BDNF é regulado negativamente por altos níveis de glicose no plasma, podendo assim explicar os baixos níveis circulantes de BDNF em indivíduos com diabetes tipo 2 (KRABBE et. al., 2007).

Parece existir também uma relação entre o BDNF e os HTs (ABEDELHAFFEZ; HASSAN, 2013; CORTÉS et. al., 2012; SUI; Li, 2009). Níveis basais de BDNF e de moléculas sinalizadoras envolvidas na plasticidade sináptica (por exemplo, a calcineurina, CREB, MAPK), são reduzidas em ratos após a remoção cirúrgica da glândula tireoide na idade adulta (GILBERT et. al., 2012). Por outro lado, outro estudo verificou que a quantidade de RNAm de BDNF foi maior no hipocampo de ratos com hipotireoidismo (CORTÉS et. al., 2012).

## **6 CONCLUSÃO**

Nossos dados sugerem, de modo geral, que o tratamento crônico com T3 produziu um efeito ansiolítico e um atraso na aquisição de informações aprendidas, apesar da consolidação não ser modificada. Além disso, o T3 promoveu a melhora do processo neurodegenerativo e na via da sinalização da insulina no hipocampo dos animais diabéticos. Deste modo, estudos mais aprofundados sobre a ação dos HTs no encéfalo adulto podem ser de grande relevância para futuras terapias no tratamento da resistência insulínica encefálica ou mesmo para tratamentos relacionados ao DM tipo 1 em que o hipotireoidismo é diagnosticado.

## REFERÊNCIAS\*

ALKIRE, M. T.; HAIER, R. J.; FALLON, J. H.; CAHILL, I. Hippocampal, but not amygdala, activity at encoding correlates with long-term, free recall of non emotional information. **Proc. Natl. Sci.**, v. 95, p. 14506 -14516, 1998.

American Diabetes Association, Fast Facts, data and statistics about diabetes (2013) Available from <http://professional.diabetes.org/admin/UserFiles/0%20-%20Sean/FastFacts%20March%202013.pdf>.

ABEDELHAFES, A. S.; HASSAN, A. Brain derived neurotrophic factor and oxidative stress index in pups with developmental hypothyroidism: neuroprotective effects of selenium. **Acta. Physiol. Hung.**, v. 100, p. 197-210, 2013.

ADOLFSSON, R.; BUCHT, G.; LITHNER, F.; WINBLAD, B. Hypoglycemia in Alzheimer's disease. **Acta. Med. Scand.**, v. 208, p. 387-380, 1980.

ALMEIDA, R. D.; MANADAS, B. J.; MELO, C. V.; GOMES, J. R.; MENDES, C. S.; GRÃOS, M. M.; CARVALHO, R. F.; CARVALHO, A. P.; DUARTE C.B. Neuroprotection by BDNF against glutamate-induced apoptotic cell death is mediated by ERK and PI3-kinase pathways. **Cell. Death. Differ.**, v. 12, p. 329–1343, 2005.

ALVAREZ, M.; GUELL, R.; CHONG, D.; ROVET, J. Attentional processing in hyperthyroid children before and after treatment. **J. Pediatr. Endocrinol. Metab.**, v. 9, p. 248 – 255, 1996.

ANDRADE, L. A. H. S. G.; GORENSTEIN, C. Aspectos gerais das escalas de avaliação de ansiedade. **Rev. Pesq. Clín.**, v. 25, versão internet, 1998.

BARDE, Y. A.; EDGAR, D.; THOENEN, H. Purification of a new neurotrophic factor from mammalian. **The EMBO J.**, v. 5, p. 549 – 553, 1982.

BERNABEU, R.; DE STEIN, M. L.; IZQUIERDO, I.; MEDINA, J.H. Role of hippocampal no in the acquisition and consolidation of inhibitory avoidance learning. **Neuroreport.**, v. 6, p. 1498–1500, 1995

BERNABEU, R.; SCHITZ, P.; FAILLACE, M. P.; IZQUIERDO, I.; MEDINA, J.H. Schmitz P, Faillace MP, Izquierdo I, Medina JH. Hippocampal cGMP and cAMP are differently involved in memory processing of inhibitory avoidance learning. **Neuroreport.**, v. 7, p. 585–588, 1996.

BELAKAVADI, M.; DELL, J.; GROVER, G. J.; FONDELL, J. D. Thyroid hormone suppression of  $\beta$ -amyloid precursor protein gene expression in the brain involves multiple epigenetic regulatory events. **Mol Cell Endocrinol.**, v. 339, p. 72-80, 2011.

BHAT, R. V.; SHANLEY, J.; CORRELL, M. P.; FIERELES, W. E.; KEITH, R. A.; SCOTT, C. W.; LEE, C. M. Regulation and localization of tyrosine 216 phosphorylation of glycogen synthase kinase-3 $\beta$  in cellular and animal models of neuronal degeneration. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA**, v. 97, p. 11074–11079, 2000.

BIANCO, A. C.; KIM, B. W. Deiodinases: implications of the local control of thyroid hormone action. **J. Clin. Invest.**, v. 116, p. 2571 - 2579, 2006.

BIESSELS, G. J.; KAPPELLE, L. J. Increased risk of Alzheimer's disease in Type II diabetes: insulin resistance of the brain or insulin-induced amyloid pathology? **Biochem. Soc. Trans.**, v. 33, p. 1041-1044, 2005.

BOURA-HALFON, S.; ZICK, Y. Phosphorylation of IRS proteins, insulin action, and insulin resistance. **Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.**, v. 296, p. E581 – E591, 2009.

BLONDEL, O.; PORTHA, B. Early appearance of in vivo insulin resistance in adult streptozotocin-injected rats. **Diabete Metab.**, v. 15, p. 382 – 387, 1989

BRUNETTO, E. L.; \*TEXEIRA, S. da; GIANNOCCO, G.; MACHADO U. F.; NUNES, M. T. T3 rapidly increases SLC2A4 gene expression and GLUT4 trafficking to the plasma membrane in skeletal muscle of rat and improves glucose homeostasis. **Thyroid**, v. 22, p. 70 - 79, 2012.

BURAS, A.; BATTLE, L.; LANDERS, E.; NGUYEN, T.; VASUDEVAN, N. Thyroid hormones regulate anxiety in the male mouse. **Horm. Behav.**, v. 65, p. 88 – 96, 2014.

CALZÀ, L.; ALOE, L.; GIARDINO, L. Thyroid Hormone-Induced Plasticity in the Adult Rat Brain. **Brain Res. Bull.**, v. 44, p. 549-557, 1997.

CATALDO, M. L. S., et al. Desenvolvimento embrionário da glândula tireóide. In: CORONHO, V. et al. **Tratado de endocrinologia e cirurgia endócrina**. Rio de Janeiro: Ed. Guanabara Koogan, 2001. p. 351-355.

CASELLI, R.J.; CHEN, K.; LEE, W., et. al. Correlating cerebral hypometabolism with future memory decline in subsequent converters to amnesic pre-mild cognitive impairment. **Arch. Neuro.**, v. 65, p. 1231-1236, 2008.

CHENG, S. Y.; LEONARD, J. L.; DAVIS, P. J. Molecular aspects of thyroid hormone actions . **Endocr. Rev.**, v. 31, p. 139 - 170, 2010.

CHEN-ZION, M.; BASSUKEVITZ, Y.; BEITNER, R. Rapid changes in carbohydrate metabolism in muscle induced by triiodothyronine; the role of glucose 1,6-bisphosphate. **Biochem. Mol. Med.**, v. 56, p.19 - 25, 1995.

CHOLEREIS, E.; THOMAS, A. W.; KAVALIERS, M.; PRATO, F.S. A detailed ethological analysis of the mouse open field test: effects of diazepam, chlordiazepoxide and an extremely low frequency pulsed magnetic field. **Neurosci. Biobehav. Rev.**, v. 25, p. 235 – 260, 2001.

CHRISTMAS, A. J.; MAXWELL, D. R. A comparison of the effects of some benzodiazepines and other drugs on aggressive and exploratory behaviour in mice and rats. **Neuropharmacology**, v. 9, p. 17 - 29, 1970.

COLLER, F. A.; HUGGINS, C. B. “Effect of hyperthyroidism upon diabetes mellitus: striking improvement in diabetes mellitus from thyroidectomy”. **Ann. Surg.**, v. 86, p. 877 – 884, 1927.

CONNOR, B.; YOUNG, D.; YAN, Q.; FAULL, R. L.; SYNEK, B.; DRAGUNOW, M. Brain-derived neurotrophic factor is reduced in Alzheimer’s disease..**Mol. Brain Res.**, v. 49, p. 71 – 81,1997.

CONTRERAS-JURADO, C.; PASCUAL, A. Thyroid hormone regulation of APP (b-amyloid precursor protein) gene expression in brain and brain cultured cells. **Neurochem. Int.**, v. 60, p. 484 – 487, 2012.

CORTÉS, C.; EUGENIN, E.; ALIAGA, E.; CARREÑO, L. J.; BUENO, S. M.; GONZALEZ, P. A; GAYOL, S.; NARANJO, D.; NOCHES, V.; MARASSI, M. P.; ROSENTHAL, D.; JADUE, C.; IBARRA, P.; KEITEL, C.; WOHLK, N.; COURT, F.; KALAERGIS, A. M.; RIEDEL, C.A. Hypothyroidism in the Adult Rat Causes Incremental Changes in Brain –Derived Neurotrophic Factor, Neuronal and Astrocyte Apoptosis, Gliosis and Deteration of Postsynaptic density. **Thyroid**, v. 22, p. 951 – 963, 2012.

CUMMINGS, J. L. Neuropsychiatric aspects of Alzheimer's disease and other dementing illnesses. In Yudofaty SC, Hales RE, (eds.). **Text-book of neuropsychiatry**, 2nd ed. Washington : American Psychiatric , 1992 p. 605-620,.

DeFRONZO, R. A. Pharmacologic therapy for types 2 diabetes mellitus. **Ann. Intern. Med.**, v. 133, p. 73 - 74, 2000.

DE LA MONTE, S. M.; WANDS, J. R. Review of insulin and insulin-like growth factor expression, signaling, and malfunction in the central nervous system: relevance to Alzheimer’s disease. **J. Alzheimers Dis.**, v. 7, p. 45 – 61, 2005.

DUARTE, J. M. N. Metabolic Alterations Associated to Brain Dysfunction in Diabetes. **Aging Dis.**, v. 6, p. 304 – 321, 2015.

DUSSAULT, J. H.; RUEL, J. Thyroid hormones and brain development. **Ann. Rev. Physiol.**, v. 49; p. 321 – 334, 1987.

FILE, S.E.; ZANGROSSI, H. Jr.; VIANA, M.; GRAEFF, F. G. Trial 2 in the elevated plus-maze: a different form of fear? **Psychopharmacology**, v. 111, p. 491- 494, 1993.

FONDELL, J. D.; GUERMAH, M.; MALIK, S.; ROEDER, R. G. Thyroid hormone receptor-associated proteins and general positive cofactors mediate thyroid hormone receptor function in the absence of the TATA box-binding protein-associated factors of TFIID. **Proc. Natl. Acad. Sci.**, v. 96, p. 1959 – 1964, 1999.

FRAME, S.; COHEN, P.; BIONDI, R. M. A common phosphate binding site explains the unique substrate specificity of GSK3 and its inactivation by phosphorylation. **Mol. Cell.**, v. 7, p. 1321 – 1327, 2001.

FUJISAWA, Y.; SASAKI, K.; AKIYAMA, K. Increased insulin levels after OGTT load in peripheral blood and cerebrospinal fluid of patients with dementia of Alzheimer type. **Biol. Psychiat.**, v. 30, p. 1219 - 1228, 1991.

GASPARINI, L.; NETZER, W. J.; GREENGARD, P.; XU, H. Does insulin dysfunction play a role in Alzheimer's disease? **Trends Pharmacol. Sci.**, v. 23, p. 288 - 293, 2002.

GAMMELTOFT, S.; FEHLMANN, M.; YAN, O.E. Insulin receptors in the mammalian central nervous system: binding characteristic and subunit structure. **Biochimic.**, v. 67, p. 10-11, 1985.

GAVIN, L. A.; McMAHON, F. A.; MOELLER, M. The Mechanism of Impaired T<sub>3</sub> Production from T<sub>4</sub> in Diabetes. **Diabetes**, v. 30, p. 694 - 699, 1981.

GEZEN-AK, D.; DURSUN, E.; HANAGASI, H.; BILGIÇ, B.; LOHMAN, E.; ARAZ, O. S.; ATASOY, I. L.; ALAYLIOGLU, M.; ONAL, B.; GURVIT, H.; YILMAZER, S. BDNF, TNF $\alpha$ , HSP90, CFH, and IL-10 serum levels in patients with early or late onset Alzheimer's disease or mild cognitive impairment. **J Alzheimers Dis.**, v. 37, p. 185 - 195, 2013.

GILBERT, M. E.; LASLEY, S. M. Developmental thyroid hormone insufficiency and brain development: a role for brain-derived neurotrophic factor (BDNF)? **Neuroscience**, v. 239, p. 253 - 270, 2013.

GREER, M. A.; GRIMM, Y.; STUDER, H. Qualitative changes in the secretion of thyroid hormones induced by iodine deficiency. **Endocrinology**, v. 83, p. 1193-1198, 1968.

GUARDAÑO – FERRAZ, A.; ESCAMEZ, M. J.; RAUSELL, E.; BERNAL, J. Expression of Type 2 Iodothyronine Deiodinase in Hypothyroid Rat Brain Indicates an Important Role of Thyroid Hormone in the Development of Specific Primary Sensory Systems. **J. Neurosci.**, v. 19, p. 3430–3439, 1999.

HALL, R. C. W. Psychiatric effects of thyroid hormone disturbance: Psychosomatic illness review: No. 5 in a series. **Psychosomatics**, v. 24, p. 7-11, p.15 – 18 , 1983.

HALL, C. S. Emotional behavior in the rat: I. Defecation and urination as measures of individual differences in emotionality. **J. Comp. Psychol.**, v. 18, p. 385 – 403, 1934.

HANDLEY, S. L.; MITHANI, S. Effects of alpha- adrenoceptor agonists in a maze-exploration model of “ fear”-motivated behaviour, **Archiv. Pharmacol.**, v. 327, p. 1 – 5, 1984.

HE, M.; WANG, J. Decreased serum brain-derived neurotrophic factor in Chinese patients with Type 2 diabetes mellitus. **Acta. Biochim. Biophys. Sin.**, v.46, p.1-2, 2014.

HETMAN, M.; KANNING, K.; CAVANAUGH, J. E.; XIA, Z. Neuroprotection by brain-derived neurotrophic factor is mediated by extracellular signal-regulated kinase and phosphatidylinositol 3 kinase. **J. Biol. Chem.**, v. 274, p. 22569 – 22580, 1999.

HONG, M.; LEE, M. Y. Insulin and insulin-like growth factor-1 regulate tau phosphorylation in cultured human neurons. **Biol. Chem.**, v. 272, p.19547 - 19553,1997.

HORVATH, T. B.; SLEVER, L. J.; MOHS, R. C.; DAVIS, K. Organic mental syndromes and disorders. In: Kaplan HI, Sadock B.J., (eds.), 5. Ed., Philadelphia: Wilkins , 1989. p 599 – 641.

HOYER, S. The brain insulin signal transduction system and sporadic (type II) Alzheimer disease: an update. **J. Neural. Transm.**, v. 109, p. 341 - 360, 2002.

HOYER, S.; LANNERT, H.; LATTEIER, E.; MEISEL, T. Relationship between cerebral energy metabolism in parietotemporal cortex and hippocampus and mental activity during aging in rats. **J. Neural. Transm.** v. 111, p. 575 - 589, 2004.

ISHIGURO, K.; SHIRATSUCHI, A.; SATO, S.; OMORI, A.; ARIOKA, M.; KOBAYASHI, S.; UCHIDA, T.; IMAHORI, K. Glycogen synthase kinase 3



betas is identical to tau protein kinase I generating several epitopes of paired helical filaments. **FEBS Lett.**, v. 325, p. 167 - 172, 1993.

IZQUIERDO, I.; BEVILAQUA, L. R. M.; ROSSATO, J. I.; BONINI, J. S.; MEDINA, J. H.; CAMMAROTA, M. Different molecular cascades in different sites of the brain control memory consolidation. **Trends Neurosci.**, v.29, p. 496 - 515, 2006.

IZQUIERDO, I.; BARROS, D. M.; MELLO E SOUZA, T.; DE SOUZA, M. M.; IZQUIERDO, L. A.; MEDINA, J. H. Mechanisms for memory types differ. **Nature**, v. 393, p. 635 - 636, 1998.

JOFFE, B. I.; DISTILLER, L. A. Diabetes mellitus and hypothyroidism: Strange bedfellows or mutual companions? **World J. Diabetes**, v. 5, p. 901 - 904, 2014.

JOHNSON, J.L. Diabetes control in thyroid disease. **Diabetes Spectrum**, v. 19, p. 148 - 153, 2006.

JOHNSTON, A. M.; PIROLA, L.; VAN OBBERGHEN, E. Molecular mechanisms of insulin receptor substrate protein-mediated modulation of insulin signalling. **FEBS Lett.**, v. 546, p. 32 - 36, 2003.

KAAPOR, R.; FANIBUNDA, S. E.; DE SOUZA, L. A.; GUHA, S. K.; VAIDYA, V.A. Perspectives on thyroid hormone action in adult neurogenesis. **J. Neurochem.**, v. 133, p. 599-616, 2015.

KILPATRICK, L.; CAHILL, L. Amygdala modulation of parahippocampal and frontal regions during emotionally influenced memory storage. **Neuroimage**, v. 20, p. 2091 - 2099, 2003.

KORF, E. S.; WHITE, L. R.; SCHALTENS, P.; LAUNER, L. J. Brain aging in very old men with type 2 diabetes: the Honolulu-Asia Aging Study. **Diabetes Care.**, v. 29, p. 2268 - 2274, 2006.

KRABBE, K. S.; NIELSEN, A. R.; KROGH-MADSEN, R.; PLOMGAARD, P.; RASMUSSEN, P.; ERIKTRUP, C.; FISCHER, C. P.; LINDEGAARD, B.; PETERSEN, A. M.; TAUDORF, S.; SECHER, N. H.; PILEGGARD, H.; BRUUNSGAARD, H.; PEDERSEN, B.K. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and type 2 diabetes. **Diabetologia**, v. 50, p. 431- 438, 2007.

KUMAR, V.; BHAT, Z. A.; KUMAR, D. Animal models of anxiety: A comprehensive review. **J. Pharmacol. Toxicol. Methods**, v. 68, p. 175-183, 2013.

KUNG, Y.; SUTHERLAND, M.; WONG, L.; SOMERVILLE, M. J.; HANDLEY, P.; YOONG, L.; BERGERON, C.; MCLACHLAN, D. R. Reduction of thyroid

hormone receptor c- ERB Aa m RNA levels in the hippocampus of Alzheimer as compared to Huntington brain. **Neurobiol. Aging**, v. 13, p. 301-312, 1992.

LANGBAUN, J. B.; CHEN, K.; CASELLI, R. J. et. al. Hypometabolism in Alzheimer-affected brain regions in cognitively healthy Latino individuals carrying the apolipoprotein E epsilon 4 allele. **Arch. Neurol.**, v. 67, p. 462 - 468, 2010.

LASKE C., STRANSKY E., LEYHE T., et. al. Stage-dependent BDNF serum concentrations in Alzheimer's disease. **J. Neural. Transm.**, 113, 1217–1224, 2006.

LATASA, M. J.; BELANDIA, B.; PASCUAL, A. Thyroid hormones regulate beta-amyloid gene splicing and protein secretion in neuroblastoma cells. **Endocrinology**, v. 139, p. 2692-2698, 1998.

LEAL, A. L.; ALBUQUERQUE, J. O.; MATOS, J. P.; FORTUNATO, R. S.; CARVALHO, D. P.; ROSENTHAL, D.; DA COSTA, V. M; Thyroid hormones regulate skeletal muscle regeneration after acute injury. **Endocrine.**, v.48, p. 233-240, 2015.

LISTER, R. G. Ethologically-based animal models of anxiety disorders. **Pharmacol. Ther.**, v. 46, p. 321 - 340, 1990.

LILLEVANG – JOHANSEN, M.; PETERSEN, I.; CHRISTENSEN, K.; HEGEDUS, L.; BRIX, T. H. Is previous hyperthyroidism associated with long-term cognitive dysfunction? A twin study. **Clin. Endocrinol.**, v. 80, p. 290 – 295, 2014.

LOOSEN, P. Effects of thyroid hormones on central nervous system in aging. **IN.**, **Psychoneuroendocrinology**, v. 4, p. 355-374, 1992.

MALIK, S.; GUERMAH, M.; YUAN, C. Y.; WU, W.; YAMAMURA, S.; ROEDER, R. G. Structural and Functional Organization of TRAP220, the TRAP/Mediator Subunit That Is Targeted by Nuclear Receptors. **Mol. Cell. Biol.**, v.24, p. 8244 - 8254, 2004.

MARSILI, A.; AGUAYO – MAZZUCATO, C.; CHEN, T.; KUMAR, A.; CHUNG, M.; LUNSFORD, E.P., et al. Mice with a targeted deletion of the type 2 deiodinase are insulin resistant and susceptible to diet induced obesity. **Plos One**, v.6, p. e20832, 2011.

MATOCHIK, J. A.; ZAMETKIN, A. J.; COHEN, R. M.; HAUSER, P.; WINTRAUB, B. D. Abnormalities in sustained attention and anterior cingulate metabolism in subjects with resistance to thyroid hormone. **Brain. Res.**, v. 723, p. 23 – 28, 1996.

MATTSON, M. P.; MAUDSLEY, S.; MARTIN, B. BDNF and 5-HT: a dynamic duo in age-related neuronal plasticity and neurodegenerative disorders. **Trends Neurosci.**, v. 27, p. 589 – 594, 2004.

MENTUCCIA, D.; PROLETTI - PANNUNZI, L.; TANNER, K.; BACCI, V.; POLLIN, T. I.; POEHLMAN, E. T, et al. Association between a novel variant of the human type 2 deiodinase gene Thr92Ala and insulin resistance: evidence of interaction with the Trp64Arg variant of the beta-3-adrenergic receptor. **Diabetes**, v.51, p. 880 - 883, 2002.

MERIGHI, A.; SALIO, S.; GHIRRI, A.; LOSSI, L.; FERINI, F.; BETELLI, C.; BARDONI, R. BDNF as a pain modulator. **Prog. Neurobiol.**, v.85, p. 297 - 317, 2008.

MINICHIELLO, L. TrkB signalling pathways in LTP and learning. **Nat. Ver. Neurosci.**, v.10, p. 850 – 860, 2009.

MIAO, Q.; ZHANG, S.; GUAN, Y.H.; ZHANG, Z. Y.; ZHANG Q. Y.; XUE, R. D.; ZENG, M. F.; ZUO, C. T.; LI, Y. M. Reversible changes in brain glucose Metabolism following thyroid function normalization in hyperthyroidism. **Am. J. Neuroradiol.**, v. 32, p. 1034 -1042, 2011.

MOSCONI, L.; PUPI, A.; De LEON, M. J. Brain glucose hypometabolism and oxidative stress in preclinical Alzheimer's disease. **Ann. N. Y. Acad. Sci.**, v. 1147, p. 180 - 195, 2008.

MOSCONI, L.; MISTUR, R.; SWITALSKI, R. et. al. FDG-PET changes in brain glucoses metabolism from normal cognition to pathologically verified Alzheimer's disease. **Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging**, v. 36, p. 811 - 822, 2009.

NAKAGAWA, T.; TSUCHIDA, A.; ITAKURA, Y.; NONOMURA, T.; ONO. M.; HIROTTA, F.; INOUE, T.; NAKAYAMA, C.; TAJI, M.; NOUGUCHI, H. Brain-derived neurotrophic factor regulates glucose metabolism by modulating energy balance in diabetic mice. **Diabetes**, v. 49, p. 436 – 444, 2000.

NASSIF, R. J.; RIBEIRO, M. O. **Possível relação entre ação da D3 na etiologia da Epilepsia e Sudep.** Cadernos de Pós-Graduação em Distúrbios do Desenvolvimento, v. 12, p. 118-129, 2012.

NOWACKA, M.; OBUCHOWICZ, E. BDNF and VEGF in the pathogenesis of stress-induced affective diseases: an insight from experimental studies. **Pharmacol. Rep.**, v. 65, p. 535 - 546, 2013.

NUMAKAWA, T.; ADACHI, N.; RICHARDS, M.; CHILBA, S.; KUNUGI, H. Brain-derived neurotrophic factor and glucocorticoids: reciprocal influence on the central nervous system. **Neuroscience**, v. 239, p. 157 -172, 2013.

NUNES, M.T. Glândula hipófise. In: AIRES, M. M. et. al. **Fisiologia**.4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2012 cap.65, p.997 – 1017.

O' BARR, A. S.; OH, J. S.; MA, C.; BRENT, G. A.; SCHULTZ, J. J. Thyroid Hormone Regulates Endogenous Amyloid-b Precursor Protein Gene Expression and Processing in Both In Vitro and In Vivo Models. **Thyroid**, v. 16, p. 1207-1213, 2006.

OKAMOTO, M. M.; ANHÊ, G. F.; SABINO-SILVA, R.; MARQUES, M. F.; FREITAS, H.S.; MORI, R. C.; MELO, K.F.; MACHADO, U. F. Intensive insulin treatment induces insulin resistance in diabetic rats by impairing glucose metabolism-related mechanisms in muscle and liver. **J. Endocrinol.**, v. 211, p. 55 – 64, 2011.

ONO, M.; ICHIHARA, J.; NOMOMURA, T. et. al. Brain-derived neurotrophic factor reduces blood glucose level in obese diabetic mice but not in normal mice. **Biochem. Biophys. Res. Commun.**, v. 238, p. 633 – 637, 1997.

PANVELOSKI – COSTA, A. C.; TEXEIRA, S. S; RIBEIRO, I. M.; SERRANO-NASCIMENTO, C.; NEVES, R. X.; FAVARO, R. F.; SEELAENDER, M.; ANTUNES, V.R.; NUNES, M. T. THYROID Hormone reduces inflammatory cytokines improving glycemia control in alloxan-induced diabetic wistar rats. **Acta Physiol.**, 2016. {In press}

PASSARO, A.; NORA, E. D.; MORIERI, M. L.; SOAVI, C.; SANZ, J. M.; ZURLO, A.; FELLIN, R.; ZULIANI, G. Brain-Derived Neurotrophic Factor Plasma Levels: Relationship With Dementia and Diabetes in the Elderly Population. **J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.**, v. 70, p. 294 - 302, 2015.

PELLOW, S.; CHOPIN, P.; FILE, S. E.; BRILEY, M. Validation of open:closed arm entries in the elevated plus-maze as a measure of anxiety in the rat. **J. Neurosci. Meth.**, v. 14, p.149 – 167, 1985.

PELLOW, S.; File, S. E. Anxiolytic and anxiogenic drug effects on exploratory activity in elevated plus-maze: a novel test of anxiety in the rat. **Pharmacol. Biochem. Be.**, v. 24, p. 525 - 529, 1986.

PHIEL, C. J.; WILSON, C. A.; LEE, V. M.; KLEIN, P. S. GSK-3alpha regulates production of Alzheimer's disease amyloid-beta peptides. **Nature**, v. 423, p. 435 - 439, 2003.

PINHEIRO, S. H; ZANGROSSI, H. Jr.; DELL-BEM, C.; GRAEFF, F.G. Elevated mazes as animal models of anxiety: effects of serotonergic agents. **Ann. Braz. Acad. Sci.**, v. 79, p. 71 - 85, 2007.

PINTO, W. B. V. R.; KO, G. M.; VALERO-LAPCHIK, V. B.; ARIZA, C. B.; PORCIONATTO, M. Revisão: Teste de labirinto em cruz elevado: aplicações e contribuições no estudo de doenças. **RESBCAL**, v. 1, p. 102 – 120, 2012.

POMBO, P. M.; BARETTINO, D; ESPLIQUERO, G; METSIS, M.; IGLESIAS, T; RODRIGUEZ-PEN, A. Transcriptional repression of neurotrophin receptor *trkB* by thyroid hormone in the developing rat brain. **J. Biol. Chem.**, v. 275, p. 37570 - 37517, 2000.

PRAKASH, Y. S.; MARTIN, R. J. Brain-derived neurotrophic factor in the airways. **Pharmacol. Ther.**, v.143, p. 74 - 86, 2014.

PRUT, L.; BLZUNG, C. The open field as a paradigm to measure the effects of drugs on anxiety-like behaviors: a review. **Eur. J. Pharmacol.**, v. 463, p. 3-33, 2003.

RANSAY, I. D.; Muscle dysfunction in hyperthyroidism. **Lancet.**, v. 288, p. 931-935, 1966.

REIS – LUNARDELLI, E. A.; CASTRO, C. C.; BAVARESCO, C.; COITINHO, A. S.; TRINDADE, L. S. S.; PERRENOUD, M.F.; ROESTER, R.; SARKIS, J.J.F.; WYSE, A.T.S.; IZQUIERDO, I. Effects of Thyroid Hormones on Memory and on Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATPase Activity in Rat Brain. **Curr. Neurovasc. Res.**, v. 4, p.184 - 193, 2007.

REICHAEDT, L. F. Neurotrophin-regulated signalling pathways. **Philos. TR. Soc. B.**, v. 361, p. 1545–1564, 2006.

REUS, V. I. Behavioral Disturbances Associated with Endocrine Disorders. **Ann. Rev. Med.**, v. 37, p. 205 – 214, 1986.

RIVEIRA, E. J.; GOLDIN, A.; FULMER, N.; et. al. Insulin and insulin-like growth factor expression and function deteriorate with progression of Alzheimer's disease: link to brain reductions in acetylcholine. **J. Alzheimers Dis.**, v. 8, p. 247-268, 2005.

SANTOS, K. B.; VAISMAN, M.; FILHO, R. A. C.; BARRETO, N. D. M.; SLAVADOR, B. A.; SOUZA, A. M. O.; NÓBREGA, A.C.L. Skeletal muscle dysfunction and body composition in hyperthyroidism. **Arq. Bras. Endocrinol. Metab.**, v. 46, p. 626 - 631, 2002.

SANTOS, T. O.; MUZUCANTI, C. R. Y.; XAVIER, G. F.; SILVA, A. T. Early and late neurodegeneration and memory disruption after intracerebroventricular streptozotocin. **Physiol. Behav.**, v. 107, p. 401 - 413, 2012.

SALA-ROCA, J.; ASSUMPCIO, M.; CARBONELL, M.; GARAU, S.; DARBRA, S.; BALADA, F. Effects of dysthyroidism in plus maze and social interaction tests. **Pharmacol. Biochem. Behav.**, v. 72, p. 643 - 650, 2002.

SALKOVIC-PETRISIC, M.; TRIBL, F.; SCHMIDT, M.; HOYER, S.; RIEDERER, P. Alzheimer-like changes in protein kinase B and glycogen synthase kinase-3 in rat frontal cortex and hippocampus after damage to the insulin signalling pathway. **J. Neurochem.**, v. 96, p. 1005 - 1015, 2006.

SERRANO-NASCIMENTO, C.; CALIL-SILVEIRA, J.; NUNES, M. T. Posttranscriptional regulation of sodium-iodide symporter mRNA expression in the rat thyroid gland by acute iodide administration. **Am. J. Physiol. Cell. Physiol.**, v.298, p. C893 - C899, 2010.

SHEPHERD, J. K.; GREWAL, S. S.; FLETCHER, A.; BILL, D. J.; DOURISH, C.T. Behavioural and pharmacological characterisation of the elevated "zero-maze" as an animal model of anxiety. **Psychopharmacology**, v.116, p. 56 - 64, 1994.

SMITH, J. W, et. al. Thyroid hormones, brains functions and cognition: a brief review. **Neurosci. Behav. Rev.**, v. 26, p. 45 - 60, 2002.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE ENDOCRINOLOGIA E METABOLOGIA.  
<http://www.endocrino.org.br/numeros-do-diabetes-no-brasil/>

STEEN, E.; TERRY, B. M.; RIVERA, E. J., et. al. Impaired insulin and insulin-like growth factor expression and signaling mechanisms in Alzheimer's disease: is this type 3 diabetes? **J Alzheimers Dis.**, v. 7, p. 63 - 80, 2005.

STERN, R. A.; ROBINSON, B.; THORNER, A. R; ARRUDA, J. E.; PROHASKA, M. L.; PRANGE, A. J. A survey study of neuropsychiatric complaints in patients with Graves' disease. **J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.**, v. 8, p. 181 - 185,1996.

SUI, L., REN, W. W.; LI, B. M. Administration of thyroid hormone increases reelin and brain-derived neurotrophic factor expression in rat hippocampus in vivo. **Brain. Res.**, v.1313, p. 9 - 24, 2010.

SUN, X. J.; LIU, F. Phosphorylation of IRS proteins: yin–yang regulation of insulin signaling. **Vitam. Horm.**, v. 80, p. 351 - 387, 2009.

SWARTZ, B. E.; HALGREN, E.; FUSTER, J. M.; SIMPKINS, E.; GEE, M.; MANDELKERN, M. Cortical metabolic activation in humans during a visual memory task. **Cereb. Cortex**, v. 5, p. 205 - 214, 1995.

TALLEY, C. P.; CLAYBORN, H.; JEWEL, E.; MCCARTY, R.; GOLD, P. E. Vagotomy attenuates effects of L-glucose but not of D- glucose on spontaneous alternation performance. **Physiol. Behav.**, v. 77, p. 243-249, 2002.

THORNTON, T. M.; PEDRAZA-ALVA, G.; DENG, B.; WOOD, C. D.; ARONSHTAM, A.; CLEMENTS, J. L.; SABIO, G.; DAVIS, R. J.; MATTHEWS, D. E.; DOBLE, B. B.; RINCON, M. Phosphorylation by p38 MAPK as an alternative pathway for GSK3beta inactivation. **Science**, v. 320, p. 667 - 670, 2008.

TONRA, J. R.; ONO, M.; LIU, X.; JACSON, C.; YANCOPOULOS, G. D.; WIEGAND, S. J.; WONG, V. Brain-derived neurotrophic factor improves blood glucose control and alleviates fasting hyperglycemia in C57BLKS-Lepr (db) /lepr (db) mice. **Diabetes**, v. 48, p. 588 - 594, 1999.

TSAI, S. J. Brain-derived neurotrophic factor: a bridge between major depression and Alzheimer's disease? **Med. Hypotheses**, v. 61, p. 110 - 113, 2003.

WALSH, R. N.; CUMMINS, R.A. The open field test: a critical review. **Psychol. Bull.**, v. 83, p. 481 - 504, 1976.

WU, Y.; KOENING, R. J. Gene regulation by thyroid hormone. **Trends Endocrinol. Metab.**, v.11, p. 207 - 211, 2000.

YEN, P. M.; ANDO, S.; FENG, X.; LIU, Y.; MARUVADA, P.; XIA, X. Thyroidhormone action at the cellular, genomic and target gene level. **Mol. Cell. Endocrinol.**, v. 246, p. 121 - 127, 2006.

YOSHII, A.; CONSTANTINE – PATON, M. BDNF-TrkB signaling in synapse maturation, plasticity and disease. **Dev. Neurobiol.**, v. 70, p. 304 - 322, 2010.

ZAGREBELS M; KORTE M. Form follows function: BDNF and its involvement in sculpting the function and structure of synapses. **Neuropharmacology**, 76, 628-638,2014.

ZHEN, Y. F.; ZHANG, J.; LIU, X. Y, et. al. Low BDNF is associated with cognitive deficits in patients with type 2 diabetes. **Psychopharmacology**, v. 227, p. 93 - 100, 2013.

ZHANG, J.; LAZAR, M. A. The mechanism of action of thyroidhormones, **Annu. Rev. Physiol.**, v. 62, p. 439 - 466, 2000.