

# Hormonas tiroideas y Epilepsia ¿Cómo las relacionamos?

*Claudia Riffo Allende (1), María Isabel Hernández (2), Carolina Correa (3).*

## ABSTRACT

*Epilepsy is a frequent chronic neurological disease, its etiologies are multiple (genetic, structural, infectious, immune, etc.). There are multidirectional hormonal interactions; Thyroid hormones are linked to epilepsy in several ways; both with epileptic seizures and drugs intended for both pathologies.*

*Thyroid hormones play a role in cell metabolism, homeostasis, and brain development.*

*Thyroid hormones and their changes can affect neuronal excitability and susceptibility to seizures or structural and physiological abnormalities of the brain affected by epilepsy can affect the hypothalamic-pituitary axis. Like some epilepsy therapies such as the ketogenic diet or antiepileptic drugs, they can be related to hormonal changes.*

**Key Words:** *Thyroid hormones, epilepsy, epileptic seizures.*

## RESUMEN

La epilepsia es una enfermedad neurológica crónica frecuente y sus etiologías son múltiples (genéticas, estructurales, infecciosas, inmunes, etc.). Existen interacciones hormonales multidireccionales; las hormonas tiroideas están vinculadas a la epilepsia de varias formas; tanto con las crisis epilépticas como con los fármacos destinados para ambas patologías.

Las hormonas tiroideas juegan un rol en el metabolismo celular, en la homeostasis y en el desarrollo cerebral.

Las hormonas tiroideas y sus cambios pueden afectar la excitabilidad neuronal y la susceptibilidad a las crisis o las anomalías estructurales y fisiológicas del cerebro afectado por la epilepsia puede afectar el eje hipotálamo-hipofisiario. Al igual que algunas terapias para la epilepsia, como la dieta cetogénica o fármacos antiepilépticos, pueden relacionarse a alteraciones hormonales.

**Palabras Clave:** *Hormonas tiroideas, epilepsia, crisis epilépticas.*

## INTRODUCCIÓN

Las hormonas tiroideas (HT) regulan el desarrollo celular, la homeostasis y metabolismo, (1) y tienen una profunda influencia en el desarrollo y maduración del cerebro antes y después del nacimiento (2). Cualquier deterioro en sus niveles conduce a graves e irreversibles cambios, tanto en la arquitectura como en las funciones cerebrales.

Síntomas neurológicos se observan tanto en pacientes con hipotiroidismo e hipertiroidismo. Los conocimientos del sistema neuroendocrino con las contribuciones de algunas disciplinas han apoyado el conocimiento desde la bioquímica, fisiología y genética molecular. La primera publicación en esta línea fue en 1888 de

1. Neuróloga Infantil, Neurofisióloga, Universidad Católica de Chile, Hospital Luis Calvo Mackenna.

2. Pediatra Endocrinóloga, Universidad de Chile, Clínica las Condes.

3. Residente de Neurología Pediátrica.

Recibido 03-08-2021. Aceptado 10-11-2021

la Sociedad Clínica de Londres, cuando los extractos de tiroides de oveja comenzaron a usarse para tratar el hipotiroidismo (3). En 1914, Kendall aisló tiroxina de extractos de tiroides (4) y, en 1954, Gross y Pitt-Rivers sintetizan por primera vez T3 (5). En las futuras décadas se hizo más claro que las H. Tiroideas actúan uniéndose a receptores intracelulares, de manera similar a los esteroides.

### En el desarrollo cerebral

El desarrollo cerebral y la actividad cerebral son regulados por las hormonas tiroideas, actúan uniéndose a receptores nucleares y regulan la expresión de genes en el SNC. Una alteración precoz de las hormonas causa daño irreversible. Lo que sugiere que el momento de expresión es fundamental. Una etapa especialmente sensible es aquella en la que neuronas post mitóticas emprenden el crecimiento del axón y procesos dendríticos y comienzan a establecer y estabilizar el contacto sináptico. Se han informado que los receptores de T3 están presentes en el cerebro fetal desde las 8-10 semanas de gestación (6).

La expresión de receptores es variable en el cerebro (7). Se conoce que el hipotiroidismo retrasa la proliferación y migración en cerebelo.

Existen grupos de genes que responden a T3 codificando neurotrofinas; factor de crecimiento nervioso, NT-3 neurotrofina 3 y factor neurotrófico derivado del Cerebro (8), proteínas del citoesqueleto, tubulina, actina y otras proteínas asociadas a microtúbulos (9).

Se ha visto que ratas hipertiroideas tienen peor mielina que las eutiroideas (10), la re-mielinización se ha demostrado dependiente de las HT en otros estudios (11).

Tiene efectos genómicos y no genómicos en la biogénesis y función mitocondrial (12).

Se ha visto que tanto el hipo e hipertiroidismo

mo aumentan los radicales libres de oxígeno (ROS) afectando la capacidad oxidativa del cerebro (13).

Modula el desarrollo y función GABAérgica de interneuronas.

La epilepsia es una enfermedad neurológica crónica frecuente que afecta a personas de cualquier edad (15). Se produce una descarga neuronal anormal producto de una falla en la regulación excitatoria (glutamato) e inhibitoria (GABA) (16).

Se conoce que la disfunción mitocondrial, el estrés oxidativo y la desregulación GABAérgica, se encuentran entre las principales características de la epilepsia, y el hecho de que estas anomalías pueden estar asociadas a déficit de HT.

### Las hormonas tiroideas

Las hormonas tiroideas T3 y T4 son sintetizadas por la glándula tiroides. Están controladas por eje hipotalámico-hipófisis-tiroideo.

La glándula tiroides se ubica en la región anterior del cuello y es uno de los órganos endocrinos más activos del organismo.

El hipotálamo libera hormona liberadora de tirotrópina (TRH) que estimula la glándula hipófisis para liberar hormona estimulante del tiroides (TSH). La TSH se une a su receptor en la glándula tiroides y activa la síntesis y liberación de hormonas tiroideas; T4 que luego es desyodada enzimáticamente a T3 (17). Existe evidencia de que el paso transplacentario de las hormonas tiroideas juega un rol clave en el desarrollo del cerebro durante el primer trimestre. Se ha detectado síntesis de tiroglobulina desde las 4-6 semanas de gestación, captación de yodo desde las 8-10 y producción de T4 y T3 desde las 12 semanas. La T4 fetal aumenta progresivamente desde la mitad de la gestación hasta el término. La maduración del feedback

hipotálamo-hipófisis-tiroides se inician durante la segunda mitad de la gestación y se completa después del nacimiento. Las tasas de producción y degradación fetal de T4 son más elevadas en la vida fetal que en la vida adulta.

La síntesis de hormonas tiroideas se realiza a través de la captación diaria de yodo y la formación de tiroglobulina, la cual contiene residuos específicos de tirosina, los que son yodados en la porción apical de la célula tiroidea hasta formar mono y diyodotirosina (MIT, DIT). Finalmente, la enzima tiroperoxidasa (TPO) acopla dos moléculas de DIT o una molécula de DIT y una de MIT, dando origen a la tetrayodotironina (T4) o la triyodotironina (T3) respectivamente, las cuales son posteriormente almacenadas en forma de coloide o como parte de la molécula de tiroglobulina.

Para que la síntesis de hormonas tiroideas se complete, además de TPO y tiroglobulina, es necesario que se expresen otras proteínas, entre ellas los factores de transcripción tiroidea 1 y 2 (TTF-1 ó NKX2.1 y TTF-2 ó FOXE1) y PAX 8. Se requiere también de la integridad en la estructura del receptor de TSH y la acción de las hormonas tiroideas sobre el órgano blanco.

### Hormonas en el cerebro

El SNC es un tejido diana para las hormonas tiroideas, donde éstas juegan un papel esencial pre y posnatal, así como en el mantenimiento de su función. La concentración de HT en suero es mayor que concentraciones en el SNC. Esto es ocasionado por la dificultad para transportar las HT a través de la barrera hematoencefálica.

Las vías propuestas para ingreso son:

- Transportadores OAT1P1C en los pies de astrocitos donde T4 es convertido a T3.
- Transportadores MCT8 ayudan a las HT a ingresar.
- Ingreso a través de zonas donde los astrocitos no cubren completamente los capilares (18).

Se conoce que el hipotiroidismo cambia el patrón de migración celular y disminuye la sinaptogénesis y arborización dendrítica, así como la mielinización axonal.

Se demuestra alteración en cerebelo, hipocampo, cuerpo caloso y tractos de sustancia blanca (19).

Se ha demostrado que la deficiencia de HT durante el desarrollo cerebral en el hipotiroidismo congénito, se asocia a deterioro intelectual progresivo e irreversible (cretinismo) y otros déficit neurológicos. La mayoría de estos defectos se puede prevenir mediante un diagnóstico oportuno y terapia de remplazo (20).

En el adulto el hipotiroidismo afecta hipocampo y corteza y se presenta como alteraciones del ánimo y del comportamiento como ansiedad y síntomas similares a la depresión y deterioro de memoria (21) reduce el número de neuroblastos en el giro dentado.

### Crisis epilépticas y tiroides

Una crisis epiléptica se define como aparición de signos o síntomas resultantes de una actividad eléctrica anormal en células cerebrales. Se ha asociado alteraciones tiroideas con crisis epilépticas; como la tirotoxicosis y el tratamiento con Levotiroxina LT4.

Crisis epilépticas se pueden ver en pacientes con hipertiroidismo en alrededor del 1% (22).

En una revisión de personas sin antecedentes de epilepsia ingresados por tirotoxicosis (T3 alta y T4 libre con TSH suprimida), el 0,2 tenía crisis convulsivas al momento de la presentación (23). Sus crisis fueron generalizadas en un 57% y las focales en un 14%. Después de su terapia de tiroides todos permanecieron libres de crisis epilépticas (23).

Las hormonas tiroideas alteran el intercambio de sodio en las neuronas y crean mayor excitabilidad en estudios in vitro (24).

Se ha descrito la encefalopatía de Hashimoto, que se presenta con eutiroidismo o leve hipotiroidismo, asociado a altos niveles de anticuerpos antiperoxidasa, asociado a grados variables de compromiso de conciencia, convulsiones y, menos frecuentemente, status epiléptico que responde a terapia corticoidal.

También se ha descrito que con el tratamiento del hipotiroidismo con LT4 también se ha asociado con crisis. En un estudio en pacientes con Epilepsia Mioclonía Juvenil, el tratamiento con Levotiroxina se relacionó a aumento de crisis de ausencias. En otros artículos se describen crisis hipercinéticas inducidas por LT4 asociado a inicio y dosis. El mecanismo no está claro, pero podría resultar de reducción de receptores de benzodiazepinas, observados en cultivos neuronales expuestos a LT4 (22).

### En la epilepsia

El rasgo más característico en la epilepsia es un aumento continuo de la hiperexcitabilidad neuronal que conduce a una sostenida descarga sincrónica de un grupo de neuronas.

Anomalías macro o microscópicas que ocurren el primer o segundo trimestre del embarazo pueden conducir a crisis epilépticas (25). Células como microglía y astrocitos juegan un papel fundamental en el mantenimiento de la homeostasis tisular y la actividad neuronal, por lo que cualquier disfunción puede participar en patogenia de epilepsia (26).

Las hormonas tiroideas juegan un rol en el desarrollo y citoarquitectura, neurotransmisores y sistemas oxidatidativos celulares (27).

Se ha visto que pacientes con lesiones cerebrales tienen más bajos niveles de hormonas tiroideas. Traumatismos cerebrales: el metabolismo de HT es defectuoso y la conversión de T4 a la forma activa T3 catalizada por enzima desyodasa se altera, además en las primeras fases TSH disminuye. Se investigó que en modelo

murino de trauma cerebral con terapia con T3 mejoraba la función motora y cognitiva (28).

La deficiencia en ratones de hormonas tiroideas los hace más susceptibles a crisis convulsivas audio génicas (29).

Variantes bialélicas de UBR1-7 (componente del sistema de ubiquitina-proteosoma, encargadas de degradar proteínas dañadas o inestables), se ha visto asociación entre epilepsia, hipotiroidismo, retardo mental, ptosis y anomalías genitales.

### Mitocondria

Las mitocondrias están encargadas de la producción de energía, y existe una relación entre las enfermedades mitocondrial y una alta prevalencia de epilepsia en los pacientes.

Las hormonas tiroideas están relacionadas al metabolismo energético directo, al unirse a un receptor P43 y desencadenar la transcripción a nivel mitocondrial.

Las alteraciones mitocondriales determinan un déficit de los tejidos de mayor demanda metabólica, siendo los más afectados, músculo, corazón, cerebro e hígado. En el cerebro las mitocondrias de la región del cuerpo estriado y corteza cerebral son las más sensibles a la acción de hormonas tiroideas.

La T3 se une a la mitocondria, una disminución de T3 se asocia a función mitocondrial disminuida y biogénesis (30), se ha visto en líneas celulares que la terapia con hormonas tiroideas restaura la función mitocondrial.

Los defectos mitocondriales pueden ser en distintos niveles, entre ellos están descritos los de acoplamiento oxidación fosforilación; y defectos de la cadena respiratoria mitocondrial.

Se ha demostrado que el complejo mitocondrial I disminuye en los pacientes con epilepsia

del lóbulo temporal TLE (31).

### **Stress oxidativo**

Otro aspecto relacionado a la epilepsia son los ROS, especies reactivas del oxígeno, que son productos normales del metabolismo aeróbico, y las mitocondrias son uno de los principales encargados de remover los ROS provenientes de otras células (32).

De no ser eliminados los ROS ejercen su efecto en diferentes niveles: afectan ácidos grasos, biomembranas, produciendo peroxidación; dañan las propiedades funcionales de enzimas y proteínas y causan disrupción de cadenas y cambios de base en el ADN, incluyendo ADNmt.

Las neuronas y la glía son especialmente sensibles al daño por presentar una alta actividad metabólica aeróbica y un consumo de oxígeno, además de tener una alta tasa de superficie de membranas.

Algunos estudios sugieren que ROS juega un papel esencial para generar ataques epilépticos (33).

Otro factor relevante es que los ROS generan aumento del calcio intracelular, las concentraciones de calcio podrían promover la mantención de las crisis.

El ADN mitocondrial es la fuente de codificación de polipéptidos fundamentales del sistema de fosforilación oxidativa. Se ha demostrado que la disregulación de hiper o hipotiroidismo afecta el equilibrio antioxidante/oxidante y promueve generación de ROS.

### **GABA y hormonas tiroideas**

El ácido  $\gamma$ -aminobutírico GABA juega un rol importante como neurotransmisor inhibitorio en las crisis epilépticas.

Las hormonas tiroideas afectan ciclo GABA.

El hipotiroidismo disminuye la generación de GABA. Apoyan esto algunos estudios en que la inducción de hipotiroidismo neonatal en ratas por Iodo 131 disminuye la función GABAérgica en el cerebro de la rata neonatal, sin embargo en la rata adulta aumenta las concentraciones de GABA. En pacientes con hipotiroidismo del adulto aumenta la actividad GAD en la corteza visual (34).

El aumento de T4 disminuye el GABA y aumenta los niveles de glutamato. En el hipotiroidismo GAD disminuye y también GABA.

GABA modula al sistema tiroideo (34) y las hormonas tiroideas regulan el sistema GABAérgico. Esto aún está en líneas de investigación su comprensión. GABA inhibe la tiroides en los tres niveles hipotálamo, pituitaria y tiroides.

### **Fármacos antiepilépticos y hormonas tiroideas**

En 1981 Standjord et al. informó por primera vez que algunos fármacos antiepilépticos podrían afectar la función tiroidea (35).

Se ha reportado alteraciones de la función tiroidea en un tercio de los pacientes que usan fármacos antiepilépticos.

En niños con diagnóstico reciente de epilepsia en un período de 12 meses, todos los FAE, excepto levetiracetam, aumentaron TSH y disminuyeron la concentración de T4L (36). Otros estudios han descrito la carbamazepina en niños y adultos como alterando la función tiroidea (37).

Las alteraciones tiroideas asociadas a fármacos antiepilépticos se producirían por aumento del metabolismo y/o alteración en la unión a proteínas, o interferencia con la función del eje hipotálamo-hipófisis-tiroides.

LOS FAE citados con mayor frecuencia son

aquellos con propiedades inductoras, como fenitoína, carbamazepina y oxcarbazepina (reportes aunque posee menor inducción enzimática si se da en altas dosis puede ser inducción significativa). Este sería el principal mecanismo para concentraciones reducidas de hormonas tiroideas. Por estimulación del sistema enzimático metabolizador de fármacos (P450).

La inyección de diazepam después de 24 horas afecta la unión de T3 nuclear y la expresión relativa del receptor TH TRa2 (38).

Esto aumenta el riesgo de utilizar estos FAE en pacientes con desregulación HT.

La alteración en la tiroides por FAE no es permanente y es revertida por la suspensión. Esto se evidencia en algunos estudios, como por ejemplo, nivel sérico de T4I que aumenta después de 4 meses de retirar la CBZ (39).

Podrían ser una opción para pacientes en riesgo metabólico Lamotrigina, Topiramato, Zonisamida.

Las consecuencias bioquímicas comúnmente encontradas de estos medicamentos incluyen disminución total y libre de T3 y T4. Rara vez se observa aumento de TSH. Se puede presentar hipotiroidismo subclínico y disminución de las concentraciones de TBG, que pueden manifestarse con disminución de T4 y T3 (ambas unidas a TBG).

Algunos factores de riesgo independientes para disminución de T4 libre con FAE incluye sexo femenino, edad mayor y tres o más FAE.

Se describe además que anomalías en lípidos como hipercolesterolemias, obesidad o aterosclerosis, son más frecuentes en personas con FAE con disfunción tiroidea subclínica.

La academia americana de tiroides ha introducido pautas en búsqueda de hipotiroidismo subclínico.

El objetivo terapéutico no es sólo controlar las convulsiones, sino también minimizar las consecuencias adversas a largo plazo de la epilepsia. El tratamiento debe ser individualizado según el adecuado FAE durante las etapas iniciales de tratamiento.

### **Dieta cetogénica (DKG)**

La dieta cetogénica es un tratamiento a considerar en todos los pacientes con epilepsia.

La dieta cetogénica ejerce su acción mediante varios mecanismos: reduce la producción de radicales libres (ROS) y el estrés oxidativo, mejora el estado redox y promueve la biogénesis mitocondrial. Los cuerpos cetónicos disminuyen la concentración de ROS, pueden mejorar la síntesis de glutatión mitocondrial actuando sobre factores de transcripción.

Se ha asociado la dieta cetogénica con algunas alteraciones tiroideas, los mecanismos no están claramente dilucidados, pero pueden incluir una reducción de la conversión periférica de T4 a T3.

Un estudio de pacientes pediátricos con epilepsia farmacorresistente en terapia con dieta cetogénica reveló la presencia de un 16,7% de hipotiroidismo subclínico, definido como TSH elevada con T4 libre normal en dos ocasiones durante al menos un mes. El tratamiento del hipotiroidismo subclínico es controversial, en estos pacientes se consideró el reemplazo de tiroxinas considerando su carga de comorbilidad. El reemplazo de tiroxina normalizó los valores de TSH en todos los individuos (40).

### **Conclusión**

La epilepsia es una patología frecuente y con múltiples variables que deben ser abordadas de forma multidisciplinaria. La comprensión de los cambios hormonales nos permite un enfoque amplio y una terapia dirigida a cada paciente.

Nos plantea desafíos en la anamnesis detallada sobre cambios hormonales, considerar los fármacos que el paciente recibe y sus alteraciones en el eje hormonal. Por otro lado, ser cauteloso a la hora de interpretar niveles séricos en relación al contexto individual.

Existen mecanismos y acciones hormonales no del todo dilucidadas, y son ineludibles las múltiples interacciones con el sistema neuroendocrino.

El manejo correcto hormonal, la comprensión de las vías de acción y su conexión con el GABA pueden significar una oportunidad en los pacientes con epilepsia refractaria.

### **Conflictos de interés:**

No presentan.

### **Referencias**

1. Chi H, Chen S, Liao C, Liao C, Tsai M, Lin Y, et al. Thyroid hormone receptors promote metastasis of human hepatoma cells via regulation of TRAIL. *Cell Death Diff* 2012;19(11):1802–14.
2. Escobar GMd, Obregón aJM, Rey dFE. Maternal thyroid hormones early in pregnancy and fetal brain development. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2004;18(2):225–48.
3. Yen PM: Physiological and molecular basis of thyroid hormone action. *Physiol Rev* 81: 1097-1142, 2001.
4. Kendall EC: The isolation in crystalline form of the compound containing iodine which occurs in the thyroid: its chemical nature and physiological activity. *Trans Assoc Am Physicians* 30: 420-449, 1915.
5. Gross J and Pitt-Rivers R: Triiodothyronine in relation to thyroid physiology. *Recent Prog Horm Res* 10: 109-128, 1954.
6. Bernal J and Pekonen F: Ontogenesis of the nuclear 3,5,3'-triiodothyronine receptor in the human fetal brain. *Endocrinology* 114: 677-684, 1984.
7. Valcana T: The role of triiodothyronine (T3) receptors in brain development. In: *Neural Growth and Differentiation*. Meisani E and Brazier MAB (eds). Raven Press, New York, pp39-59, 1979.
8. Giordano T, Pan JB, Casuto D, Watanabe S and Arneric SP: Thyroid hormone regulation of NGF, NT-3 and BDNF RNA in the adult rat brain. *Brain Res Mol Brain Res* 16: 239-245, 1992.
9. Poddar R, Paul S, Chaudhury S and Sarkar PK: Regulation of actin and tubulin gene expression by thyroid hormone during rat brain development. *Brain Res Mol Brain Res* 35: 111-118, 1996.
10. Sarliève LL, Rodríguez-Peña A and Langley K: Expression of thyroid hormone receptor isoforms in the oligodendrocyte lineage. *Neurochem Res* 29: 903-922, 2004.
11. Calza L, Fernandez M, Giardino L. Cellular approaches to central nervous system remyelination stimulation: thyroid hormone to promote myelin repair via endogenous stem and precursor cells. *J Mol Endocrinol* 2010;44(1):13–23.
12. Wilms L, Larsen J, Pedersen PL, Kvetny J. Evidence of mitochondrial dysfunction in obese adolescents. *Acta Paediatr* 2010;99(6):906–11.
13. Das K, Chainy GB. Thyroid hormone influences antioxidant defense system in adult rat brain. *Neurochem Res* 2004;29(9):1755–66.
14. Gilbert M, Sui L, Walker M, Anderson W, Thomas S, Smoller S, et al. Thyroid hormone insufficiency during brain development reduces parvalbumin immunoreactivity and inhibitory function in the hippocampus. *Endocrinology* 2007;148(1):92–102.
15. Veliskova J, Desantis KA. Sex and hormonal influences on seizures and epilepsy. *Horm Behav* 2013;63(2):267–77.
16. Tsai H-L, Chang C-N, Chang S-J. The effects of pilocarpine-induced status epilepticus on oxidative stress/damage in developing animals. *Brain Dev* 2010;32(1):25–31.

17. Gilbert M, Lasley S. Developmental thyroid hormone insufficiency and brain development: a role for brain-derived neurotrophic factor (BDNF)? *Neuroscience* 2013;239:253–70.
18. Schroeder AC, Privalsky ML. Thyroid hormones, t3 and t4, in the brain. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2014;5:40.
19. Gilbert ME, Rovet J, Chen Z, Koibuchi N. Developmental thyroid hormone disruption: prevalence, environmental contaminants and neurodevelopmental consequences. *Neurotoxicology* 2012;33(4):842–52.
20. Salisbury S. Cretinism: the past, present and future of diagnosis and cure. *Paediatr Child Health* 2003;8(2):105–6.
21. Bernal J. Thyroid hormone receptors in brain development and function. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2007;3(3):249–59.
22. Jabbari B, Huott AD. Seizures in thyrotoxicosis. *Epilepsia* 1980;21(1):91–6.
23. Song TJ, Kim SJ, Kim GS, Choi YC, Kim WJ. The prevalence of thyrotoxicosis-related seizures. *Thyroid* 2010;20(9):955–8.
24. Gordon KE, Dooley JM, Brna PM. Epilepsy and activity—a population-based study: epilepsy and activity. *Epilepsia* 2010;51(11):2254–9.
25. Leventer RJ, Guerrini R, Dobyns WB. Malformations of cortical development and epilepsy. *Dialog Clin Neurosci* 2008;10(1):47.
26. Foresti ML, Arisi GM, Shapiro LA. Role of glia in epilepsy-associated neuropathology: neuroinflammation and neurogenesis. *Brain Res Rev* 2011;66(1):115–22.
27. Ahmed OM, El-Gareib A, El-Bakry A, Abd El-Tawab S, Ahmed R. Thyroid hormones states and brain development interactions. *Int J Dev Neurosci* 2008;26(2):147–209.
28. Crupi R, Paterniti I, Campolo M, Di Paola R, Cuzzocrea S, Esposito E. Exogenous T3 administration provides neuroprotection in a murine model of traumatic brain injury. *Pharmacol Res* 2013;70(1):80–9.
29. Van Middlesworth L. Audiogenic seizures in rats after severe prenatal and perinatal iodine depletion. *Endocrinology* 1977;100(1):242–5.
30. Wilms L, Larsen J, Pedersen PL, Kvetny J. Evidence of mitochondrial dysfunction in obese adolescents. *Acta Paediatr* 2010;99(6):906–11.
31. Menzies KJ, Robinson BH, Hood DA. Effect of thyroid hormone on mitochondrial properties and oxidative stress in cells from patients with mtDNA defects. *Am J Physiol Cell Physiol* 2009;296(2):C355–62.
32. Lehninger A, Nelson D, Cox M. Principles of biochemistry, 1993. New York:Worth; 1993. p. 631–2
33. Peternel S, Pilipovic´ K, Z`upan G. Seizure susceptibility and the brain regional sensitivity to oxidative stress in male and female rats in the lithium-pilocarpine model of temporal lobe epilepsy. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2009;33(3):456–62.
34. Chapa F, Ku`nnecke B, Calvo R, Escobar del Rey F, Morreale de Escobar G, Cerdan S. Adult-onset hypothyroidism and the cerebral metabolism of (1: 2-13C2) acetate as detected by 13C nuclear magnetic resonance. *Endocrinology* 1995;136(1):296–305.
35. Strandjord RE, Aanderud S, Myking OL, Johannessen SI. Influence of carbamazepine on serum thyroxine and triiodothyronine in patients with epilepsy. *Acta Neurol Scand* 1981;63(2):111–21.
36. Yilmaz U, Yilmaz TS, Akinci G, Korkmaz HA, Tekgul H. The effect of antiepileptic drugs on thyroid function in children. *Seizure* 2014;23(1):29–35.
37. Attilakos A, Garoufi A, Voudris K, Mastroianni S, Fotinou A, Papadimitriou DT, et al. Thyroid dysfunction associated with increased low-density lipoprotein cholesterol in epileptic children treated with carbamazepine monotherapy: a causal relationship? *Eur J Paediatr Neurol* 2007;11(6): 358–61.
38. Constantinou C, Bolaris S, Valcana T, Margarity M. Diazepam affects the nuclear thyroid hormone receptor density and their



- expression levels in adult rat brain. *Neurosci Res* 2005;52(3):269–75.
39. Tjorve E, Tjorve KMC, Olsen JO, Senum R and Oftebro H: On commonness and rarity of thyroid hormone resistance: a discussion based on mechanisms of reduced sensitivity in peripheral tissues. *Med Hypotheses* 69: 913-921, 2007.
40. Shefer G, Marcus Y, Stern N. Is obesity a brain disease? *Neurosci Biobehav Rev* 2013;37(10 Pt 2): 2489–503.