



Ciencia Latina Revista Científica Multidisciplinar, Ciudad de México, México.
ISSN 2707-2207 / ISSN 2707-2215 (en línea), enero-febrero 2025,
Volumen 9, Número 1.

https://doi.org/10.37811/cl_rcm.v9i1

ANÁLOGOS DE GLP-1 UTILIZADOS PARA EL TRATAMIENTO DE LA OBESIDAD Y SU EFECTO EN LA ENFERMEDAD DEL PARKINSON

**GLP-1 ANALOGUES USED FOR THE TREATMENT OF
OBESITY AND THEIR EFFECT ON PARKINSON'S DISEASE**

Carlos Alberto Aguirre Solano

Universidad Técnica de Machala, Ecuador

Pedro Julio Ruiz Orellana

Universidad Técnica de Machala, Ecuador

Alexander Oswaldo Ojeda Crespo

Universidad Técnica de Machala, Ecuador

DOI: https://doi.org/10.37811/cl_rcm.v9i1.15868

Análogos de GLP-1 Utilizados para el Tratamiento de la Obesidad y su Efecto en la Enfermedad del Parkinson

Carlos Alberto Aguirre Solano¹cagui8433@gmail.com<https://orcid.org/0009-0007-3954-336X>

Universidad Técnica de Machala

Ecuador

Pedro Julio Ruiz OrellanaPedrojulio_22@outlook.es<https://orcid.org/0009-0009-2346-3650>

Universidad Técnica de Machala

Ecuador

Alexander Oswaldo Ojeda Crespoaojeda@utmachala.edu.ec<http://orcid.org/0000-0003-2657-1736>

Universidad Técnica de Machala

Ecuador

RESUMEN

La Enfermedad de Parkinson tiende a ser caracterizada como una afectación neurodegenerativa que cursa de forma progresiva, y que provoca la muerte. Afecta a la población a nivel mundial aproximadamente en un 3%, la principal población afectada es adultos mayores de 60 años. Este estudio tiene como objetivo identificar los agonistas de GLP-1 utilizados en el tratamiento de la obesidad mediante la revisión bibliográfica de artículos científicos para la determinación de sus beneficios el tratamiento de la enfermedad del Parkinson. Se llevó a cabo bajo un diseño no experimental, de tipo descriptivo y documental, con un enfoque cualitativo. Bajo este diseño se permitió analizar la relación de los análogos de GLP-1 y sus efectos en la enfermedad de Parkinson mediante la revisión de literatura científica de carácter reciente. Los resultados de este trabajo indican que los agonistas de los GLP-1 han demostrado reducir la neurodegeneración dopaminérgica y promover la neurogénesis. La Exenatida, liraglutida y semaglutida han demostrado la capacidad de restaurar los niveles de dopamina, al igual que la protección de las mismas de la toxicidad inducida por 6-OHDA y poseen propiedades antiinflamatorias, ya que han reducido la activación de microglía y los niveles de citocinas proinflamatorias como TNF- α e IL-1 β .

Palabras clave: enfermedad de parkinson, analogos de GLP-1, obesidad

¹ Autor principal

Correspondencia: cagui8433@gmail.com

GLP-1 Analogues Used For the Treatment of Obesity and Their Effect on Parkinson's Disease

ABSTRACT

Parkinson's disease tends to be characterized as a neurodegenerative disorder that progressively progresses and causes death. It affects approximately 3% of the world's population, the main affected population being adults over 60 years of age. This study aims to identify GLP-1 agonists used in the treatment of obesity through a literature review of scientific articles to determine their benefits in the treatment of Parkinson's disease. It was carried out under a non-experimental, descriptive and documentary design, with a qualitative approach. Under this design it was possible to analyze the relationship between GLP-1 analogues and their effects on Parkinson's disease by reviewing recent scientific literature. The results of this work indicate that GLP-1 agonists have been shown to reduce dopaminergic neurodegeneration and promote neurogenesis. Exenatide, liraglutide and semaglutide have demonstrated the ability to restore dopamine levels, as well as protecting them from 6-OHDA-induced toxicity and possessing anti-inflammatory properties by reducing microglia activation and levels of proinflammatory cytokines such as TNF- α and IL-1 β .

Keywords: parkinson's disease, GLP-1 analogs, obesity

*Artículo recibido 05 diciembre 2024
Aceptado para publicación: 25 enero 2025*



INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Parkinson (EP) es producida por una degeneración de carácter progresivo de neuronas, afectando principalmente al neurotransmisor que es específico para el control de las habilidades motoras y del movimiento, la dopamina (Bartels y Leenders, 2009); La EP ha estado aumentando su prevalencia a lo largo de los últimos años desde 1990, la mayor incidencia se observa en relación a la edad, con un aumento de la prevalencia en personas mayores de 65 hasta un aumento de casi 200% en personas de 80 años, en el 2019. (Ou et al., 2021). El aumento de esta prevalencia nos indica la importancia en una detección y diagnóstico temprano para un tratamiento oportuno, como finalidad en controlar los síntomas motores y cognitivos.

Existen diferentes factores de riesgo que están implicados en la enfermedad de Parkinson, en los cuales, se asocian tanto factores genéticos, ambientales y relacionados al estilo de vida de los individuos. Dentro de los principales se menciona los antecedentes familiares en el cual, produce un aumento del riesgo de desarrollar EP en 3,2% más en individuos con familiares de primer grado con esta enfermedad. Por otro lado, se menciona diferentes factores que pueden contribuir al aumento de la probabilidad del desarrollo de la enfermedad de Parkinson, en los que se incluyen tantos factores asociados al estilo de vida, condiciones favorables a nivel ambiental y biológicas (Belvisi et al., 2020)

La enfermedad de Parkinson puede presentar niveles de estrés oxidativo y daño a nivel mitocondrial de las neuronas dopaminérgicas elevadas. Desencadenado por un desarrollo excesivo de radicales libres que se establece durante el metabolismo de la dopamina a nivel neuronal, además, se suma situación de una deficiencia en la función mitocondrial que favorece principalmente a la muerte celular. La evidencia de neuro-inflamación y la respuesta inmune se establece como papel fundamental en la característica progresiva de la enfermedad, tanto así, la producción de citoquinas proinflamatorias como la activación de la microglía se manifiestan como un aumento en la capacidad degenerativa neuronal (Cófreces et al., 2022).

La EP está asociada a trastornos que afectan tanto funciones motoras como no motoras. Los signos que se manifiestan típicamente son el temblor en reposo que se presente aproximadamente en el 70% de los pacientes, con características de gran amplitud y grosero; de la misma forma, la rigidez muscular, en la cual, se presenta típicamente en rueda dentada; y la presencia de movimientos espontáneos asociados a

con una fatiga constante y pérdida de la amplitud de movimientos repetitivos. Las manifestaciones clínicas son características por una pérdida y deterioro del sistema dopaminérgico a nivel neural (Martínez-Fernández et al., 2016).

Por otro lado, el déficit de estudios epidemiológicos en el Ecuador, limitan significativamente la estimación de tasas de prevalencia de enfermedad de Parkinson, no obstante, un estudio realizado en la provincia de Manabí que hubo una prevalencia en personas de 61 años del 33% con enfermedad de Parkinson con diagnóstico definitivo, del mismo modo, se presentó una predominancia en el sexo masculino con un 56%, que en el femenino con un 43% (Montalvo et al., 2017).

El impacto académico de estudios sobre el uso de nuevas líneas de tratamientos nos permite establecer la capacidad de optimización en la terapéutica del paciente, además, los estudios podrían indicar un mejoramiento inicial y tardío en el control de síntomas y progresión que antes no han sido mencionados por el uso de otros agentes. La innovación terapéutica ha proporcionado nuevas líneas de tratamiento para la Enfermedad de Parkinson, cabe destacar el uso de nuevos fármacos como los agonistas GLP-1 (Ou et al., 2021).

METODOLOGÍA

La presente investigación se llevó a cabo bajo un diseño no experimental, de tipo descriptivo y documental, con un enfoque cualitativo. Bajo este diseño se permitió analizar la relación entre los medicamentos utilizados en el tratamiento de la obesidad, específicamente los análogos de GLP-1 y sus efectos en la enfermedad de Parkinson mediante la revisión de literatura científica de carácter reciente. Se utilizó el método PRISMA para realizar la búsqueda, selección y análisis de los artículos. Las palabras clave y términos de búsqueda se seleccionaron mediante tesauros internacionales como DeCS/MeSH, incluyendo términos como "obesidad", "Parkinson", "agonistas GLP-1" y "fármacos antidiabéticos". La estrategia de búsqueda incluyó operadores booleanos (AND, OR, NOT) y el uso de símbolos de precisión como comillas y paréntesis.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Los resultados mostrados en la Tabla 1, nos indican los principales efectos producidos con el tratamiento experimental de los agonistas de GLP-1, en modelos animales como ensayos clínicos en pacientes con EP.

Tabla 1. Artículos seleccionados sobre agonistas de GLP-1 y enfermedad de Parkinson

Autor/es Año	Lugar	Título	Diseño Metodológico	Población	Resultados
(Kalinderi et al., 2024)	Laboratorio de Biología Médica- Genética, Facultad de Medicina, Universidad Aristóteles de Tesalónica.	GLP-1 Receptor Agonists: A New Treatment in Parkinson's Disease	Estudio experimental	Modelos preclínicos en animales. Ensayos clínicos realizados en pacientes con enfermedad de Parkinson en diferentes etapas.	En este estudio los ensayos clínicos respondieron positivamente a los fármacos GLP-1RA mejorando las escalas evaluativas de Parkinson y actividades diarias en pacientes. Con fármacos como exenatide y liraglutida indican un efecto modificador de la enfermedad, incluso después de interrumpir el tratamiento.
(Meissner et al., 2024)	Francia, coordinado por el Hospital Universitario de Toulouse,	Trial of Lixisenatide in Early Parkinson's Disease.	Estudio de fase 2, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, con un diseño de grupos paralelos	Total, de participantes: 156 personas con diagnóstico temprano de enfermedad de Parkinson (menos de 3 años desde el diagnóstico). Edad de los participantes: Entre 40 y 75 años.	Lixisenatida redujo la progresión de la discapacidad motora en comparación con el placebo en pacientes con Parkinson temprano, esto sugiere una acción neuroprotectora, más que un efecto solo sobre los síntomas
(Wang et al., 2021)	Estudio multicéntrico realizado en instituciones de Taiwán, Estados Unidos, y Suecia.	Sustained Release GLP-1 Agonist PT320 Delays Disease Progression in a Mouse Model of Parkinson's Disease	Estudios experimentales	Ratones MitoPark machos heterocigotos para la expresión del promotor DAT-cre y homocigotos para el gen Tfam floxeado	La liberación sostenida de exenatide PT320 provocó una mejora en la actividad locomotora y secreción de la dopamina, indicó funciones neuro protectoras y disminución de la progresión de los síntomas en los modelos de prueba.



(Hölscher, 2021)	Academia de Ciencias Médicas Chinas, Universidad de Medicina China de Henan, Zhengzhou, China.	Protective properties of GLP-1 and associated peptide hormones in neurodegenerative disorders.	Estudios experimentales preclínicos y clínicos	Modelos animales Pacientes humanos con Alzheimer, Parkinson y diabetes tipo 2 en ensayos clínicos.	Los agonistas de GLP-1 como la liraglutide y exenatide provocaron una disminución de la actividad inflamatoria, reducción del estrés oxidativo y apoptosis en modelos animales.
(Zhang et al., 2018)	Universidad medica Shanxi, Taiyuan, China. Universidad de Lancaster, Reino Unido	Neuroprotective effects of the novel GLP-1 long-acting analogue semaglutide in the MPTP Parkinson's disease mouse model	Estudio experimental preclínico	Grupos de ratones (n=12 por grupo)	La semaglutida tuvo una función más efectiva en comparación con la liraglutida en la restauración de los niveles de Tirosina Hidroxilasa en la sustancia negra. Mejora en las funciones motoras como equilibrio, marcha y movimientos tras el tratamiento. De la misma forma una disminución de los marcadores inflamatorios y 4-HNE en la sustancia negra
(Athauda y Foltynie, 2016)	Sobell Department of Motor Neuroscience, UCL Institute of Neurology, Queen Square, Londres, Reino Unido.	The glucagon-like peptide 1 (GLP-1) receptor as a therapeutic target in Parkinson's disease: mechanisms of action	Revisión narrativa de análisis preclínicos en modelos animales y ensayos clínicos en pacientes con EP y Alzheimer	Modelos animales y pacientes con enfermedad de Parkinson.	El tratamiento con los agonistas de GLP-1 mostraron efectos neuro-protectores disminuyendo la degeneración dopaminérgica generada por toxinas como MPTP, 6-OHDA y LPS. Otros efectos generados por el tratamiento experimental son la disminución de citoquinas inflamatorias, una disminución del estrés oxidativo y mejoría en la actividad de locomoción y comportamiento tanto en modelos animales y humanos.



(Nascimento Alcântara y otros, 2023)	Salvador, Brasil	Eficácia terapêutica do exenatide no tratamento da doença de Parkinson: revisão sistemática	Revisión sistemática basada en PRISMA y estrategia PICO	Pacientes con enfermedad de Parkinson (44-60 participantes), edad promedio 57,8-61,6 años, en etapas 1-2,5 según Hoehn y Yahr. Grupos tratados con exenatide o placebo/control.	Mejoras significativas en funciones motoras (evaluadas con MDS-UPDRS parte 3) en comparación con controles. Incremento de biomarcadores relacionados con la señalización de insulina cerebral. Los beneficios fueron más evidentes con dosis altas y se mantuvieron parcialmente después del período de washout.
(Macêdo Maciel y otros, 2024)	Universidade Federal de Pernambuco, Brasil	Análogos de GLP-1 en la enfermedad de Parkinson: una revisión	Revisión sistemática de estudios preclínicos y clínicos sobre el uso de análogos de GLP-1 en modelos de enfermedad de Parkinson	Estudios preclínicos en modelos animales y estudios clínicos en pacientes con enfermedad de Parkinson	Los análogos de GLP-1 mostraron propiedades antioxidantes, antiinflamatorias y neuroprotectoras. Los estudios clínicos preliminares indicaron mejoras en síntomas motores y no motores, pero se necesitan más ensayos clínicos para confirmar estos resultados.
(Drucker y otros, 2024)	Lunenfeld-Tanenbaum Research Institute, Mt. Sinai Hospital, Toronto, Canadá	Los beneficios de los fármacos GLP-1 más allá de la obesidad	Revisión basada en evidencia preclínica y ensayos clínicos	Estudios preclínicos en modelos animales y ensayos clínicos en personas con diabetes tipo 2, obesidad y otras enfermedades metabólicas	Los fármacos GLP-1 mostraron beneficios cardiovasculares (reducción de infartos y accidentes cerebrovasculares), mejora en la función hepática y renal, y potencial neuroprotección. Estos efectos son independientes de la pérdida de peso y glucosa, mediando inflamación sistémica.

Nota: EP: Enfermedad de Parkinson. MPTP: 1-Metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina; 6-OHDA: 6-Hidroxidopamina



(Kalinderi y otros, 2024) evidencia los principales efectos con mayor beneficio al Sistema Nervioso Central. Los agonistas de los GLP-1 han demostrado reducir la neurodegeneración dopaminérgica y promover la neurogénesis. La Exenatida, liraglutida y semaglutida han demostrado la capacidad de restaurar los niveles de dopamina, al igual que la protección de las mismas de la toxicidad inducida por 6-OHDA y MPTP, aumentando los niveles de dopamina y mejorando las habilidades motoras. Estos agentes también poseen propiedades antiinflamatorias, ya que han reducido la activación de microglía y los niveles de citocinas proinflamatorias como TNF- α e IL-1 β . Además, han disminuido el estrés oxidativo, un factor clave en la patogénesis de la Enfermedad de Parkinson (EP), mediante la regulación de vías de señalización relacionadas con la supervivencia celular y la homeostasis mitocondrial.

(Wang et al., 2021) realizaron un estudio en ratones MitoPark, el cual es un modelo animal caracterizado para imitar los trastornos causados en EP, este estudio se utilizó exclusivamente Exendina-4 por administración subcutánea. Los resultados de este tratamiento consistieron en una mejora significativa a nivel de la locomoción y el comportamiento en las diferentes etapas de evaluación en tiempo de 8 a 24 semanas. Dentro de las 12, 16 y 22 semanas del tratamiento los ratones tratados incrementaron los niveles de dopamina a nivel de núcleo accumbens, indicando una mejora en la protección de las actividades dopaminérgicas. De manera significativa, se mostró un nivel elevado en la expresión de la Tirosina Hidroxilasa (TH), es una enzima clave de la producción de dopamina, como resultado una menor degradación a nivel neuronal, con un alza a niveles similares de TH en ratones tratados en comparación con ratones sanos a las 12 semanas.

Como lo refiere (Hölscher, 2021) un estudio realizado en modelos animales para recabar información sobre los efectos de los análogos de GLP-1 en enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer y EP, menciono propiedades caracterizadas por efectos neuro protectores en modelos animales con enfermedad de Alzheimer, demostrando una reducción de actividad del estrés oxidativo, reducción de las placas de amiloide a nivel cerebral, mejoro la inflamación crónica y disminuyo la pérdida de sinapsis. De forma consiguiente se realizó el mismo estudio en pacientes humanos utilizando fármacos como la liraglutida y exendina-4, indico una mejora en 2.7 puntos en la escala MDS-UPDRS en comparación al grupo de control sin tratamiento en un periodo de 12 meses, mejorando las habilidades

cognitivas y motoras de los individuos con el tratamiento experimental concluyendo en un efecto modificante de la enfermedad.

En un ensayo clínico de fase 2 realizado recientemente por (Meissner et al., 2024) demostró que la lixisenatida en el estudio de 156 pacientes, de los cuales la mitad se le administró el medicamento y la restante un placebo. En el lapso de un año de duración, los pacientes que se administraron el análogo de los GLP-1 no presentaron alguna merma en cuanto a sus funciones motoras, mientras aquellos recibidos con placebo si sufrieron una merma en sus funciones motoras. Al cabo de dos meses del retiro del medicamento se mantuvieron los beneficios, sugiriendo una acción de neuroprotección, más que un solo efecto sobre la sintomatología.

CONCLUSIONES

Los resultados revelan en cuanto a los agonistas de GLP-1 que, inicialmente diseñados para el tratamiento respecto a la obesidad y diabetes, están emergiendo como aliados inesperados en la lucha contra dicha enfermedad neurodegenerativa.

Estos fármacos han demostrado no solo ralentizar la progresión de los síntomas motores y no motores del Parkinson, sino también promover procesos fundamentales como la neurogénesis, la autofagia y la reducción del estrés oxidativo. Más allá de sus efectos metabólicos, los estudios destacan su capacidad para proteger y restaurar las neuronas dopaminérgicas, abriendo un horizonte esperanzador para pacientes que, hasta ahora, solo contaban con tratamientos sintomáticos.

Los ensayos clínicos recientes aportan evidencia alentadora: pacientes tratados con estos fármacos experimentaron mejoras sostenidas en su calidad de vida, desde mayor movilidad hasta la mitigación de síntomas no motores como trastornos del sueño y deterioro cognitivo. Esta acción dual metabólica y neuroprotectora sugiere un cambio paradigmático en cómo entendemos y abordamos el Parkinson. No obstante, el camino hacia su implementación definitiva está aún en construcción. Quedan preguntas sobre la duración de los efectos, las dosis ideales y la eficacia en etapas avanzadas de la enfermedad. Pero lo que es indiscutible es que esta investigación representa un gran paso hacia terapias que no solo traten síntomas, sino que transformen el curso de enfermedades complejas.



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Athauda, D., & Foltynie, T. (2016). The glucagon-like peptide 1 (GLP-1) receptor as a therapeutic target in Parkinson's disease: Mechanisms of action. *Drug Discovery Today*, 21(5), 802-818.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.drudis.2016.01.013>
- Bartels, A., & Leenders, K. (2009). Parkinson's disease: The syndrome, the pathogenesis and pathophysiology. *Cortex*, 45(8).
- Belvisi, D., Pellicciari, R., Fabbrini, A., Costanzo, M., Pietracupa, S., De Lucia, M., & Defazio, G. (Septiembre de 2020). Risk factors of Parkinson's disease: Simultaneous assessment, interactions and etiological subtypes. *Neurology*, 95(28).
- Cófreces, P., Ofman, S., Estay, J., & Hermida, P. (2022). Enfermedad de Parkinson: una actualización bibliográfica de los aspectos psicosociales. *Rev Fac Cien Med Univ Nac Cordoba*, 79(2).
<https://doi.org/10.31053/1853.0605.v79.n2.33610>
- Drucker, D., Wong, C., McLean, B., Sourris, K., Lebrun, L., & Yusta, B. (2024). Los beneficios de los fármacos GLP-1 más allá de la obesidad. *Science*, 385(6706), 258-260.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1126/science.adn4128>
- Hölscher, C. (2021). Protective properties of GLP-1 and associated peptide hormones in neurodegenerative disorders. *British Journal of Pharmacology*, 179(4), 695-714.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1111/bph.15508>
- Kalinderi, K., Papaliagkas, V., & Fidani, L. (2024). GLP-1 Receptor Agonists: A New Treatment in Parkinson's Disease. *MDPI Open Access Journals*. <https://doi.org/10.3390/ijms25073812>
- Kalinderi, K., Papaliagkas, V., & Fidani, L. (2024). GLP-1 Receptor Agonists: A New Treatment in Parkinson's Disease. *Int. J. Mol. Sci*, 25(7).
<https://doi.org/https://doi.org/10.3390/ijms25073812>
- Macêdo Maciel, L., Falcão de Moraes, J. G., Prata Mendonça, I., Barros Gonçalves da Silva, C. V., Barbosa de Araújo, K., & Rodrigues de Paiva, I. H. (2024). ANÁLOGOS DE GLP-1 NA DOENÇA DE PARKINSON: UMA REVISÃO. *INOVA SAÚDE*, 14(5).
<https://doi.org/https://doi.org/10.18616/inova.v14i5.8576>



- Martínez-Fernández, R., Gasca-Salas, C., & Sánchez-Ferro, Á. (2016). ACTUALIZACIÓN EN LA ENFERMEDAD DE PARKINSON. *REV. MED. CLIN. CONDES*, 27(3).
- Meissner, W., Remy, P., Giordana, C., Maltête, D., Derkinderen, P., & Rascol, O. (03 de April de 2024). Trial of Lixisenatide in Early Parkinson's Disease. *The new england journal of medicine*, 390(13). <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2312323>
- Montalvo, J., Montalvo, P., Alvear, L., Intriago, E., & Moreira, D. (2017). Prevalencia de la Enfermedad de Parkinson: Estudio Puerta-Puerta en la Provincia de Manabí-Ecuador. *Rev. Ecuat. Neurol.*, 26.
- Nascimento Alcântara, A. u., Bezerra Cardoso, A. L., Pinheiro Pereira, M. I., Ana de Aquino, D. S., & Mayer Biolchi, A. (2023). Eficácia terapêutica do exenatide no tratamento da doença de Parkinson. *Journal of Medical and Biological Sciences*, 22(2). <https://doi.org/https://doi.org/10.9771/cmbio.v22i2.52661>
- Ou, Z., Pan, J., Tang, S., Duan, D., Yu, D., Nong, H., & Wang, Z. (Diciembre de 2021). Global Trends in the Incidence, Prevalence, and Years Lived With Disability of Parkinson's Disease in 204 Countries/Territories From 1990 to 2019. *Front. Public Health*, 9.
- Wang, V., Kuo, T. T., Huang, E. Y.-K., Ma, K.-H., Chou, Y.-C., Fu, Z.-Y., . . . & Chen, Y.-H. (2021). Sustained release GLP-1 agonist PT320 delays disease progression in a mouse model of Parkinson's disease. *ACS Pharmacology & Translational Science*, 4(4), 858-869. <https://doi.org/https://doi.org/10.1021/acsptsci.1c00013>
- Zejin Ou, J. P. (2021). Global Trends in the Incidence, Prevalence, and Years Lived With Disability of Parkinson's Disease in 204 Countries/Territories From 1990 to 2019. *Front Public Health*, 9(1).
- Zhang, L., Zhang, L., Li, L., & Hölscher, C. (2018). Neuroprotective effects of the novel GLP-1 long-acting analogue semaglutide in the MPTP Parkinson's disease mouse model. *Neuropeptides*, 71, 70-80. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.npep.2018.07.003>

