

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
„CAROL DAVILA” DIN BUCUREȘTI**

**REZUMAT**

# **TEZĂ DE DOCTORAT**

**Conducător științific: Prof. Univ. Dr. Mircea BEURAN**

**Autor: As. Univ. Drd. Alfred NAJM**

**2025**

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
„CAROL DAVILA” DIN BUCUREȘTI**

**REZUMAT**

**IMPACTUL SARCOPENIEI ÎN CHIRURGIA  
ONCOLOGICĂ GASTRO-INTESTINALĂ ȘI  
HEPATOBILIO-PANCREATICĂ:  
PARTICULARITĂȚI DE MANAGEMENT  
CHIRURGICAL ȘI PERIOPERATOR A ACESTOR  
PACIENȚI**

**Conducător științific: Prof. Univ. Dr. Mircea BEURAN**

**Autor: As. Univ. Drd. Alfred NAJM**

**2025**

**CUPRINS****PARTEA GENERALĂ – Stadiul actual al cunoașterii 1****Capitolul 1. Sarcopenia în contextul oncologiei chirurgicale digestive: aspecte fiziopatologice, terapeutice și direcții emergente de intervenție 1****1.1. Introducere 1**

- 1.1.1. Definierea sarcopeniei: primară vs. secundară 1
- 1.1.2. Sarcopenia în contextul bolii cronice și oncologice 2
- 1.1.3. Relevanța clinică în medicina modernă și geriatrie chirurgicală 2
  - 1.1.3.1. Principalele constatări din studiile pe animale 2
  - 1.1.3.2. Studii clinice și cercetări pe subiecți umani 3
    - (i) Sisteme de livrare țintită a miostatinei 3
    - (ii) Antagoniști ai receptorilor activinei 4
    - (iii) Proteine de fuziune cu folistatină și terapie genică 4
    - (iv) Inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei 4

**1.2. Fiziopatologia sarcopeniei 5**

- 1.2.1. Inflamația cronică și „inflammaging” 5
- 1.2.2. Rolul mitocondriilor, stresul oxidativ 5
- 1.2.3. Disfuncțiile hormonale și tulburările de regenerare musculară (Satellite Cells) 6
- 1.2.4. Malnutriția, sedentarismul și alte cauze extrinseci 7

**1.3. Sarcopenia în context oncologic: gastro-intestinal și hepato-bilio-pancreatic 8**

- 1.3.1. Prevalența în cancerle digestive: gastric, colorectal, pancreatic, hepatic 8
- 1.3.2. Impact asupra rezultatelor chirurgicale: complicații, reintervenții, spitalizare 9
- 1.3.3. Sarcopenia ca factor de prognostic independent: OS, DFS 12
- 1.3.4. Sarcopenia vs. cașexia oncologică – diferențe și suprapuneri 14

**1.4. Particularități de management chirurgical și perioperator la pacientul oncologic cu sarcopenie 15**

- 1.4.1. Evaluarea riscului perioperator: scoruri, CT, SMI 15
- 1.4.2. Adaptarea strategiei chirurgicale (laparoscopic vs. deschis, R0 vs. paleativ) 16
- 1.4.3. Programe ERAS modificate și rolul preabilitării nutriționale și funcționale 17
- 1.4.4. Provocări în sistemul de sănătate din România 17

**1.5. Tratamentul convențional al sarcopeniei 19**

- 1.5.1. Exercițiul fizic (resistance training) 19
- 1.5.2. Nutriția medicală: aport proteic, HMB, leucina, omega-3, vitamina D 20
- 1.5.3. Limitele aplicării în context oncologic 20

**1.6. Terapii emergente în sarcopenie 21**

- 1.6.1. SARMs, inhibitori de miostatină, ghrelină, testosteron 21
- 1.6.2. Substanțe naturale: curcumin, urolithin A, ursolic acid 23
- 1.6.3. Exerkine și exercise mimetics – o nouă frontieră terapeutică 25

**1.7. Sisteme moderne de livrare a substanțelor bioactive 26**

- 1.7.1. Limitele biodisponibilității substanțelor active în tratamentul sarcopeniei 26
- 1.7.2. DDS clasice: oral, injectabil, transdermal 28
  - 1.7.2.1. Sisteme de livrare orală 28
    - (i) Avantaje și provocări 28
    - (ii) Sisteme de livrare orală a medicamentelor 29
    - (iii) Progrese recente în formulările orale 31
  - 1.7.2.2. Sisteme de livrare injectabile 33
    - (i) Injecții intramusculare și subcutanate 33
    - (ii) Inovații în formulările injectabile 34
  - 1.7.2.3. Sisteme de livrare transdermale 35
    - (i) Tehnologii de ultimă generație 36
- 1.7.3. DDS moderne: nanoparticule, lipozomi, transport direcționat 38
  - 1.7.3.1. Nanoparticule și lipozomi 40
  - 1.7.3.2. Proteine și peptide 43
  - 1.7.3.3. Targetare pasivă/activă și sisteme stimuli-sensibile 45

**1.8. Strategii biologice și clinice în tratamentul sarcopeniei 47**

- 1.8.1. Terapia genică și administrarea acizilor nucleici 47
- 1.8.2. Sisteme de administrare bazate pe celule, terapia cu celule stem 50
- 1.8.3. Imprimarea 3D și administrarea personalizată a medicamentelor 52
- 1.8.4. Studii clinice 54
- 1.8.5. Perspective translațional-clinice în tratamentul sarcopeniei 59

**1.9. Concluzii 60****PARTEA SPECIALĂ – Contribuții personale 61****Scopul și obiectivele studiului 61****Capitolul 2. Analiza retrospectivă a impactului sarcopeniei asupra complicațiilor postoperatorii la pacienții oncologici GI și HBP 64****2.1. Materiale și metode 64**

- 2.1.1. Designul studiului 64
- 2.1.2. Criterii de includere și excludere 64

2.1.3. Surse și colectarea datelor	64
2.1.4. Evaluarea sarcopeniei și a statusului funcțional	65
2.1.5. Status nutrițional și inflamație	65
2.1.6. Evaluarea rezultatelor postoperatorii	65
2.1.7. Prelucrarea datelor	65
2.1.8. Analiza statistică	65
<b>2.2. Rezultate</b>	<b>65</b>
(i) Rezultate descriptive	65
2.2.1. Caracteristici demografice și status preoperator	65
2.2.1.1. Distribuția vârstei pacienților	65
2.2.1.2. Repartiția pe sexe	67
2.2.1.3. Indicele de masă corporală – distribuție și clasificare	68
2.2.1.4. Prevalența sarcopeniei	69
2.2.1.5. Comorbidități: diabet, hipertensiune arterială și BPOC	70
2.2.1.6. Distribuția scorului ASA	72
2.2.1.7. Distribuția scorului G8	73
2.2.1.8. Distribuția scorului NRS-2002	74
2.2.1.9. Distribuția scorului Charlson	75
2.2.2. Indicatori oncologici și operatorii	77
2.2.2.1. Localizarea tumorii	77
2.2.2.2. Stadiul tumoral conform clasificării AJCC/UICC	77
2.2.2.3. Tipologia intervențiilor chirurgicale efectuate	78
2.2.2.4. Tipul de abord chirurgical	79
2.2.2.5. Durata intervenției chirurgicale	80
2.2.2.6. Volumul pierderilor sangvine intraoperatorii	81
2.2.2.7. Grad de rezecție	82
2.2.3. Evoluția postoperatorie	82
2.2.3.1. Tipologia complicațiilor postoperatorii	82
2.2.3.2. Distribuția scorului Clavien-Dindo	83
2.2.3.3. Durata spitalizării	84
2.2.3.4. Frecvența internării în ATI	86
2.2.3.5. Reintervenții postoperatorii	87
2.2.3.6. Mortalitate la 30 zile postoperator	88
(ii) Analize statistice comparative	89

---

2.2.4. Corelații între variabile	89
2.2.4.1. Relația dintre sarcopenie și complicațiile postoperatorii	89
2.2.4.2. Relația dintre sarcopenie și mortalitatea la 30 de zile	90
2.2.4.3. Sarcopenia și durata spitalizării	91
2.2.4.4. Sarcopenia și durata intervenției chirurgicale	92
2.2.4.5. Corelația dintre SMI și IMC	93
2.2.4.6. Corelația dintre vârstă și scorul G8	94
2.2.4.7. Relația dintre durata intervenției și volumul pierderilor sangvine	95
2.2.4.8. Relația dintre scorul Clavien-Dindo și durata spitalizării	96
2.2.4.9. Stadiul tumoral și complicațiile postoperatorii	97
2.2.4.10. Stadiul tumoral și mortalitatea la 30 de zile	98
2.2.4.11. Albumina serică < 3,5 g/dL și mortalitatea la 30 de zile	99
2.2.4.12. Albumina serică < 3,5 g/dL și durata spitalizării	100
2.2.4.13. NLR ca variabilă continuă și scorul Clavien-Dindo	101
2.2.4.14. $NLR \geq 3$ și mortalitatea la 30 de zile	102
2.2.4.15. $NLR \geq 3$ și complicațiile postoperatorii	103
2.2.4.16. Albumina serică < 3,5 g/dL și durata intervenției	105
2.2.4.17. Albumina serică < 3,5 g/dL și volumul pierderilor sangvine	106
2.2.4.18. Forța de prindere manuală și durata spitalizării	107
2.2.4.19. Forța de prindere manuală și mortalitatea la 30 de zile	108
2.2.4.20. Prezența forței de prindere reduse și mortalitatea la 30 de zile	109
2.2.4.21. Forța de prindere manuală și scorul Clavien-Dindo	110
2.2.4.22. Durata intervenției și necesitatea transfuziei sangvine	111
2.2.4.23. Numărul unităților transfuzate și volumul pierderilor sangvine	112
2.2.4.24. Relația dintre scorul Charlson și complicațiile postoperatorii	113
2.2.4.25. Relația dintre scorul Charlson și mortalitatea la 30 de zile	114
2.2.4.26. Relația dintre scorul Charlson și durata spitalizării	115
2.2.4.27. Relația dintre scorul Charlson și scorul Clavien-Dindo	116
2.2.4.28. Relația dintre scorul Charlson și scorurile de fragilitate (G8, NRS-2002, HGS)	117
2.2.4.29. Relația dintre scorul Charlson și NLR	118
<b>2.3. Relevanța translațională a rezultatelor clinice</b>	<b>120</b>
<b>2.4. Concluzii ale studiului clinic</b>	<b>120</b>
<b>Capitolul 3. Abordare experimentală a terapiei sarcopeniei prin sisteme lipozomale pentru precondiționare preoperatorie în chirurgia oncologică GI și HBP</b>	<b>122</b>

---

---

### **3.1. Vezicule lipidice de dipalmitoilfosfatidilcolină pentru livrarea HMB, NMN și L-Leucinei în terapia sarcopeniei 122**

3.1.1. Introducere 122

3.1.2. Materiale și metode 125

3.1.2.1. Sinteza veziculelor lipozomale pe bază de DPPC și încărcarea cu HMB, NMN și L-leucină 126

3.1.2.2. Analize fizico-chimice 127

(i) Împrăștierea dinamică a luminii 127

(ii) Microscopie electronică de baleiaj 127

(iii) Microscopie electronică prin transmisie 128

(iv) Eficiența de încapsulare 128

(v) Procentul de eliberare a substanței active 129

3.1.2.3. Evaluarea biologică *in vitro* a veziculelor lipidice pe bază de DPPC încărcate cu HMB, NMN și L-Leucină 129

(i) Culturi celulare și tratamente 129

(ii) Diferențierea celulară și organizarea grupurilor experimentale 130

(iii) Evaluarea viabilității celulare 130

(iv) Evaluarea citotoxicității 131

(v) Măsurarea speciilor reactive de oxigen 131

(vi) Determinarea oxidului nitric 131

(vii) Evaluarea potențialului membranei mitocondriale 131

(viii) Investigarea citoscheletului 132

(ix) Analiză statistică 132

3.1.3. Rezultate 132

3.1.4. Discuții 148

3.1.5. Concluzii 151

### **3.2. Vezicule lipozomale formulate cu DMPC pentru încapsularea și eliberarea controlată a NMN și Matrigel utilizate în tratamentul sarcopeniei 152**

3.2.1. Introducere 152

3.2.2. Materiale și Metode 157

3.2.2.1. Sinteza veziculelor lipidice pe bază de DMPC cu încapsulare de NMN și Matrigel 158

(i) Obținerea probei control 158

(ii) Obținerea veziculelor încărcate cu NMN 158

(iii) Obținerea veziculelor încărcate cu Matrigel 158

(iv) Obținerea veziculelor dublu-încărcate, atât cu NMN cât și cu Matrigel	158
3.2.2.2. Metode de analiză	159
(i) Împrăștierea dinamică a luminii	159
(ii) Microscopie electronică de baleiaj	159
(iii) Microscopie electronică prin transmisie	159
(iv) Eficiența de încapsulare	159
(v) Eliberarea procentuală a medicamentului	160
3.2.2.3. Investigații biologice <i>in vitro</i>	160
(i) Model de cultură celulară	160
(ii) Evaluarea viabilității celulare	161
(iii) Detectia speciilor reactive de oxigen intracelular	161
(iv) Cuantificarea oxidului nitric	162
(v) Evaluarea potențialului membranei mitocondriale	162
(vi) Analiza integrității citoscheletului	162
(vii) Analiză statistică	163
3.2.3. Rezultate	163
3.2.4. Discuții	176
3.2.5. Concluzii	182
<b>3.3. Terapie cu acțiune dublă împotriva sarcopeniei prin sistem lipozomal: co-administrarea cofeinei și a HAMA</b>	<b>182</b>
3.3.1. Introducere	182
3.3.2. Materiale și metode	188
3.3.2.1. Sinteza lipozomilor	188
3.3.2.2. Caracterizarea și evaluarea lipozomilor	189
(i) Dispersia Dinamică a Luminii	189
(ii) Microscopie Electronică de Baleiaj	189
(iii) Eficiența încapsulării	189
(iv) Profilul de eliberare al substanței active	190
3.3.2.3. Investigații biologice <i>in vitro</i>	190
(i) Model de cultură celulară	190
(ii) Evaluarea viabilității celulare	191
(iii) Detectia speciilor reactive de oxigen intracelular	191
(iv) Evaluarea potențialului membranei mitocondriale	191
(v) Investigații prin citometrie în flux	192

(vi) Analiză statistică	192
3.3.3. Rezultate	192
3.3.4. Discuții	205
3.3.5. Concluzii	211
<b>3.4. Relevanța translațională a studiilor experimentale</b>	<b>212</b>
<b>3.5. Concluzii ale studiului experimental</b>	<b>212</b>
<b>Capitolul 4. Concluzii generale ale tezei de doctorat</b>	<b>214</b>
4.1. Elemente de noutate și contribuții originale	215
4.1.1. Contribuții clinice	215
4.1.2. Contribuții experimentale	215
4.2. Concluzii principale	216
4.2.1. Concluzii clinice	216
4.2.2. Concluzii experimentale	216
4.2.3. Corelarea rezultatelor clinice și experimentale	217
4.3. Relevanța clinică și aplicabilitatea rezultatelor	217
4.3.1. Implicații clinice	217
4.3.2. Implicații experimentale și translațional-clinice	217
4.4. Direcții viitoare de cercetare	218
4.4.1. Direcții clinice	218
4.4.2. Direcții experimentale și translațional-clinice	218
<b>Lista de lucrări publicate pe parcursul elaborării tezei de doctorat</b>	<b>219</b>
<b>Bibliografie</b>	<b>221</b>

Teza de doctorat intitulată „*Impactul sarcopeniei în chirurgia oncologică gastro-intestinală și hepato-bilio-pancreatică: particularități de management chirurgical și perioperator a acestor pacienți*” este structurată în două mari părți complementare – Partea generală și Partea specială – care integrează aspectele teoretice, clinice și experimentale ale cercetării. Partea generală, intitulată „*Stadiul actual al cunoașterii*”, sintetizează literatura de specialitate privind fiziopatologia sarcopeniei, implicațiile acesteia în contextul oncologic digestiv și hepato-bilio-pancreatic, precum și strategiile moderne de diagnostic și tratament. Sunt abordate elemente cheie precum inflamația cronică, disfuncția mitocondrială, tulburările hormonale, impactul sarcopeniei asupra rezultatelor chirurgicale și terapiile emergente (farmacologice, nutriționale, genetice și celulare).

Partea specială cuprinde contribuțiile personale și este organizată în trei capitole principale. Primul capitol prezintă studiul clinic retrospectiv privind impactul sarcopeniei asupra complicațiilor postoperatorii la pacienții oncologici gastro-intestinali și hepato-bilio-pancreatici, incluzând metodologia, analiza statistică și interpretarea rezultatelor. Urmează secțiunea dedicată studiilor experimentale, care explorează dezvoltarea unor sisteme lipozomale inovatoare pentru livrarea substanțelor bioactive în terapia sarcopeniei, cu rezultate biologice și fizico-chimice detaliate. Lucrarea se încheie cu un capitol de concluzii generale, unde sunt sintetizate contribuțiile originale ale cercetării, relevanța clinică și translațională a rezultatelor, precum și direcțiile viitoare de studiu.

Prin această structură, teza oferă o viziune integrată, de la bazele fiziopatologice ale sarcopeniei până la aplicațiile clinice și experimentale, punând accent pe rolul acesteia ca factor determinant al prognosticului în chirurgia oncologică digestivă.

Primul capitol al tezei oferă o analiză amplă și actualizată a sarcopeniei, abordată dintr-o perspectivă integrativă care îmbină aspectele fiziopatologice, clinice și terapeutice. Capitolul are rolul de a fundamenta întregul demers științific, prin prezentarea stadiului actual al cunoașterii și prin delimitarea direcțiilor emergente de cercetare și intervenție în această patologie complexă. În partea introductivă, sarcopenia este definită ca o afecțiune degenerativă caracterizată prin pierderea progresivă a masei și forței musculare, cu impact semnificativ asupra autonomiei funcționale și prognosticului pacienților vârstnici. Se face distincția între sarcopenia primară, asociată procesului natural de îmbătrânire, și cea secundară, determinată de factori extrinseci

precum inactivitatea fizică, bolile cronice și malnutriția. Este evidențiată relația bidirecțională dintre sarcopenie și bolile cronice, în special cancerul, în sensul că degradarea musculară este amplificată de procesele catabolice induse de neoplazii, în timp ce prezența sarcopeniei agravează prognosticul oncologic și crește vulnerabilitatea pacienților la tratamentele chirurgicale și sistemice.

Capitolul detaliază în continuare mecanismele fiziopatologice ale sarcopeniei, reliefând faptul că inflamația cronică de intensitate redusă, cunoscută sub denumirea de „inflammaging”, joacă un rol central în declinul muscular asociat vârstei, prin creșterea nivelurilor de citokine proinflamatorii și afectarea regenerării tisulare. Disfuncția mitocondrială și stresul oxidativ sunt descrise ca factori majori ai atrofiei musculare, cu alterarea biogenezei mitocondriale, scăderea producției de energie și acumularea speciilor reactive de oxigen care contribuie la apoptoza celulelor musculare. Dezechilibrele hormonale, scăderea sensibilității la insulină și declinul hormonilor anabolici precum testosteronul, DHEA și IGF-I accentuează procesul de degradare proteică, în timp ce disfuncția celulelor satelit musculare reduce capacitatea de regenerare. Pe lângă acești factori intrinseci, malnutriția și sedentarismul amplifică pierderea masei musculare și contribuie la apariția obezității sarcopenice, o entitate cu impact clinic semnificativ mai ales la pacienții vârstnici și oncologici. Această formă mixtă, caracterizată prin masa musculară scăzută asociată excesului de țesut adipos, agravează rezistența la insulină, inflamația sistemică și riscul complicațiilor perioperatorii.

O secțiune importantă a capitolului este dedicată sarcopeniei în contextul oncologic, cu accent pe cancerle gastrointestinale și hepato-bilio-pancreatice. Sunt reunite date epidemiologice și meta-analize care arată prevalențe ridicate, variind între 30 și 70%, corelate cu creșterea incidenței complicațiilor postoperatorii, a duratei spitalizării și a mortalității. Sarcopenia este prezentată ca un biomarker independent de prognostic, atât pentru supraviețuirea globală, cât și pentru cea fără recidivă, cu implicații directe asupra deciziilor terapeutice. În același timp, se evidențiază distincțiile conceptuale și fiziopatologice dintre sarcopenie și cașexia oncologică, prima fiind un proces lent, parțial reversibil și predominant anabolic-catabolic, în timp ce cea de-a doua reprezintă un sindrom metabolic sever, asociat inflamației sistemice și pierderii ireversibile de masă corporală.

Capitolul include, de asemenea, o analiză detaliată a particularităților de management chirurgical și perioperator ale pacientului oncologic sarcopenic. Se discută importanța evaluării

preoperatorii prin scoruri validate de fragilitate și risc și prin metode imagistice moderne, precum și necesitatea adaptării strategiilor chirurgicale în funcție de statusul funcțional al pacientului. Este subliniată valoarea programelor de preabilitare nutrițională și fizică și a protocoalelor ERAS personalizate, care pot reduce morbiditatea și durata spitalizării.

În final, sunt examinate terapiile actuale și emergente ale sarcopeniei, de la abordările convenționale bazate pe exercițiu fizic și nutriție medicală până la terapiile farmacologice de ultimă generație. Sunt discutate studiile clinice care evaluează agenți precum modulatorii selectivi ai receptorilor androgenici, inhibitorii miostatinei, antagoniștii receptorilor activinei, proteinele de fuziune cu folistatină, precum și terapiile hormonale, genice și celulare. Se acordă o atenție specială strategiilor de livrare a substanțelor bioactive prin sisteme moderne de tip nanoparticule, lipozomi și vectori stimuli-sensibili, menite să crească eficiența terapeutică și să depășească limitările de biodisponibilitate. În plus, sunt discutate perspectivele de integrare a acestor tehnologii în medicina personalizată, inclusiv utilizarea imprimării 3D pentru formulări adaptate pacientului.

Capitolul se încheie printr-o sinteză care subliniază caracterul translațional al cercetărilor actuale privind sarcopenia, plasând această patologie la intersecția dintre biologia îmbătrânirii, nutriția medicală și chirurgia oncologică modernă. Prin complexitatea temelor abordate, această primă parte oferă o bază solidă pentru investigațiile clinice și experimentale dezvoltate ulterior în cadrul tezei.

Capitolul al doilea al tezei prezintă componenta clinică a cercetării, concretizată într-un studiu retrospectiv amplu care urmărește evaluarea impactului sarcopeniei asupra evoluției postoperatorii la pacienții supuși intervențiilor chirurgicale oncologice digestive și hepato-bilio-pancreatice. Scopul principal al acestei analize a fost de a determina în ce măsură prezența sarcopeniei influențează incidența complicațiilor postoperatorii, durata spitalizării, necesitatea reintervențiilor, rata mortalității precoce și alte variabile clinice relevante, având în vedere contextul de fragilitate și vulnerabilitate biologică specific pacienților oncologici.

În secțiunea metodologică sunt descrise designul studiului, criteriile de includere și excludere, sursele de date și procedurile de colectare a acestora. Studiul a inclus pacienți diagnosticați cu neoplazii digestive (gastrice, colorectale, pancreatice și hepatice) care au beneficiat de tratament chirurgical. Evaluarea sarcopeniei s-a realizat prin metode imagistice, utilizând tomografia computerizată preoperatorie pentru măsurarea indicelui masei musculare

scheletice, completată de parametri clinici precum forța de prindere manuală, scorurile nutriționale, scorurile de fragilitate și scorul de comorbiditate Charlson. Statusul nutrițional și inflamația sistemică au fost evaluate prin determinarea albuminei serice și a raportului neutrofil/limfocit. Analiza statistică a inclus teste de corelație, comparații între grupuri și modele multivariate, pentru a identifica variabilele independente asociate cu complicațiile postoperatorii și mortalitatea la 30 de zile.

Rezultatele descriptive evidențiază caracteristicile generale ale lotului de pacienți. Distribuția demografică a arătat o predominanță a pacienților vârstnici, cu o medie de vârstă peste 65 de ani, iar prevalența sarcopeniei a fost semnificativă, fiind identificată la un procent ridicat dintre pacienți, mai ales la cei cu neoplazii pancreatice și hepatice. De asemenea, pacienții sarcopenici au prezentat valori mai ridicate ale scorurilor de fragilitate, o frecvență crescută a comorbidităților precum diabetul zaharat, hipertensiunea arterială și boala pulmonară obstructivă cronică, precum și un status nutrițional deficitar, reflectat de niveluri scăzute ale albuminei serice.

Analiza comparativă a arătat că prezența sarcopeniei s-a asociat cu o creștere semnificativă a incidenței complicațiilor postoperatorii, în special a celor clasificate conform sistemului Clavien-Dindo în gradele moderate și severe. Pacienții sarcopenici au avut o durată mai lungă a spitalizării, o rată crescută a internării în secția de terapie intensivă și o incidență mai mare a reintervențiilor postoperatorii. Mortalitatea la 30 de zile a fost semnificativ mai mare la pacienții cu sarcopenie comparativ cu cei fără această afecțiune, confirmând rolul acesteia ca factor de prognostic negativ. Corelațiile statistice au arătat o asociere clară între sarcopenie și o serie de parametri clinici - scorurile Charlson și G8, hipoalbuminemia, durata intervenției chirurgicale, volumul pierderilor sangvine și scorul Clavien-Dindo -, ceea ce subliniază valoarea sarcopeniei ca marker integrativ al fragilității perioperatorii.

Un rezultat important al studiului îl reprezintă evidențierea relației dintre sarcopenie și răspunsul inflamator sistemic. Valorile crescute ale raportului neutrofil/limfocit ( $NLR \geq 3$ ) au fost asociate cu o rată mai mare a complicațiilor și cu o mortalitate sporită, iar combinarea acestui parametru cu prezența sarcopeniei a demonstrat o valoare predictivă superioară. Totodată, s-a observat o corelație între forța de prindere manuală redusă și durata spitalizării sau mortalitatea la 30 de zile, ceea ce consolidează importanța evaluării funcționale preoperatorii.

Analiza statistică multivariată a confirmat că sarcopenia este un predictor independent al complicațiilor postoperatorii și al mortalității precoce, chiar după ajustarea pentru vârstă,

comorbidități și parametri oncologici. Astfel, pacienții cu sarcopenie au prezentat un risc de peste două ori mai mare de a dezvolta complicații severe și un risc semnificativ crescut de deces în primele 30 de zile postoperator. Aceste date susțin includerea evaluării masei și funcției musculare în algoritmul de evaluare preoperatorie standard al pacienților oncologici, în vederea personalizării intervenției chirurgicale și a managementului perioperator.

Capitolul se încheie printr-o analiză a relevanței translaționale a acestor rezultate. Se argumentează că integrarea evaluării sarcopeniei în practica clinică poate contribui la o stratificare mai precisă a riscului, la identificarea pacienților vulnerabili și la implementarea unor programe de preabilitare nutrițională și funcțională care să reducă morbiditatea postoperatorie. Studiul clinic retrospectiv demonstrează astfel impactul major al sarcopeniei asupra rezultatelor chirurgicale în oncologia digestivă și hepato-bilio-pancreatică, oferind o bază solidă pentru dezvoltarea strategiilor terapeutice inovatoare detaliate ulterior în partea experimentală a tezei.

Capitolul al treilea al tezei marchează trecerea de la componenta clinică la cea experimentală a cercetării, explorând dimensiunea translațională a tratamentului sarcopeniei prin dezvoltarea unor sisteme inovatoare de livrare a substanțelor bioactive. Lucrarea propune o abordare originală bazată pe utilizarea sistemelor lipozomale pentru preconditionarea preoperatorie a pacienților oncologici cu sarcopenie, cu scopul de a îmbunătăți statusul muscular și capacitatea de recuperare postchirurgicală. Capitolul este structurat în trei secțiuni experimentale majore, fiecare dedicată sintezei, caracterizării și testării unor formulări lipozomale diferite, destinate optimizării răspunsului anabolic și reducerii stresului oxidativ muscular.

În prima parte sunt prezentate experimentele privind veziculele lipidice de dipalmitoilfosfatidilcolină utilizate ca vectori pentru livrarea combinată a trei compuși bioactivi cu potențial anti-sarcopenic:  $\beta$ -hidroxi- $\beta$ -metilbutiratul, nicotinamid mononucleotidul și L-leucina. Obiectivul acestei secțiuni a fost formularea unor nanostructuri lipidice stabile, capabile să asigure eliberarea controlată și sinergică a acestor molecule cu rol în stimularea sintezei proteice și în îmbunătățirea metabolismului muscular. Au fost detaliate etapele de sinteză, caracterizarea fizico-chimică prin tehnici avansate, precum și testele biologice in vitro realizate pe culturi celulare musculare. Rezultatele au demonstrat o viabilitate celulară crescută, o reducere semnificativă a stresului oxidativ, o îmbunătățire a potențialului membranei mitocondriale și o protecție eficientă a citoscheletului celular, indicând efecte favorabile ale acestor lipozomi în modelul experimental al sarcopeniei.

A doua parte a capitolului este dedicată dezvoltării veziculelor lipozomale formulate cu dimiristoilfosfatidilcolină, destinate încapsulării și eliberării controlate a NMN și a matricei extracelulare artificiale Matrigel. Acest sistem a fost conceput pentru a combina efectele bioenergetice ale NMN-ului asupra metabolismului mitocondrial cu rolul structural și regenerativ al Matrigelului în microambientul celular. Procesul de sinteză a inclus obținerea de vezicule simple, încărcate individual cu NMN sau Matrigel, precum și variante dublu-încărcate. Caracterizarea fizico-chimică a confirmat o distribuție uniformă a dimensiunilor particulare, o eficiență bună de încapsulare și o eliberare graduală a substanței active. Evaluarea biologică in vitro a demonstrat că aceste formulări asigură efecte antioxidante și mitoprotectoare superioare, reducând formarea speciilor reactive de oxigen și menținând integritatea membranei mitocondriale. Totodată, a fost evidențiată o influență benefică asupra organizării citoscheletului, sugerând un potențial regenerativ în contextul degenerării musculare.

A treia parte se concentrează asupra dezvoltării unui sistem lipozomal cu acțiune dublă, ce co-încapsulează cofeina și hialuronatul metacrilat, conceput pentru a valorifica efectele sinergice ale acestor compuși asupra metabolismului energetic și al integrității musculare. Cofeina acționează ca stimulator al performanței mitocondriale și al oxidării acizilor grași, în timp ce HAMA contribuie la menținerea hidratării și elasticității celulare. Formularea a fost caracterizată prin metode similare celor anterioare, iar rezultatele au evidențiat o stabilitate fizico-chimică ridicată, o eliberare controlată și o biocompatibilitate excelentă. Studiile in vitro au confirmat creșterea viabilității celulare, scăderea stresului oxidativ și îmbunătățirea potențialului mitocondrial, cu o reducere notabilă a markerilor apoptotici. Analiza prin citometrie în flux a confirmat absența efectelor citotoxice, susținând siguranța acestor formulări în aplicații biomedicale.

În ansamblu, datele experimentale demonstrează că sistemele lipozomale dezvoltate în cadrul acestei teze pot reprezenta o strategie terapeutică inovatoare pentru precondiționarea preoperatorie a pacienților oncologici cu sarcopenie, având potențialul de a îmbunătăți metabolismul muscular, de a reduce inflamația și de a accelera recuperarea postoperatorie. Autorul subliniază importanța acestor rezultate în contextul medicinei translaționale, întrucât ele pot fi ulterior adaptate pentru administrarea clinică a combinațiilor de agenți anabolici și antioxidanți, prin forme farmaceutice cu eliberare controlată. Capitolul se încheie cu o sinteză a concluziilor experimentale, evidențiind performanța sistemelor dezvoltate și potențialul lor de integrare în

procoloalele de tratament personalizat al sarcopeniei, în special la pacienții oncologici supuși intervențiilor chirurgicale majore.

Capitolul al patrulea al tezei reunește concluziile generale, contribuțiile originale și perspectivele viitoare de cercetare rezultate din ansamblul studiilor clinice și experimentale desfășurate. Acest capitol sintetizează în mod logic și integrator principalele constatări obținute, evidențiind relevanța științifică și aplicabilitatea clinică a rezultatelor, precum și direcțiile de continuare a cercetărilor în domeniul sarcopeniei asociate chirurgiei oncologice digestive și hepato-bilio-pancreatice.

În ceea ce privește elementele de noutate și contribuțiile originale, teza aduce o contribuție semnificativă atât în plan clinic, cât și experimental. Din punct de vedere clinic, cercetarea a demonstrat, impactul major al sarcopeniei asupra rezultatelor postoperatorii la pacienții oncologici gastro-intestinali și hepato-bilio-pancreatici. S-a evidențiat faptul că sarcopenia reprezintă un predictor independent al complicațiilor postoperatorii, al mortalității precoce și al prelungirii duratei de spitalizare, fiind strâns corelată cu parametrii de fragilitate, statusul nutrițional și markerii inflamatori. Rezultatele obținute au consolidat ideea că evaluarea preoperatorie a masei musculare și a funcției musculare ar trebui integrată în algoritmul de management chirurgical al pacientului oncologic, alături de scorurile de risc standardizate. Această abordare permite o stratificare mai precisă a riscului și o personalizare a intervențiilor chirurgicale și perioperatorii, în scopul reducerii morbidității și îmbunătățirii prognosticului.

Din perspectiva experimentală, teza propune o strategie terapeutică inovatoare bazată pe utilizarea sistemelor lipozomale ca vectori de livrare a substanțelor bioactive implicate în metabolismul muscular. Prin sinteza și caracterizarea unor formulări complexe de tip DPPC și DMPC, încărcate cu molecule anabolice, matrici extracelulare artificiale și compuși bioactivi adjuvanți, cercetarea demonstrează fezabilitatea unor nanostructuri cu proprietăți antioxidante, mitoprotectoare și regenerante. Testele in vitro au confirmat eficiența acestor sisteme în reducerea stresului oxidativ, creșterea viabilității celulare și îmbunătățirea funcției mitocondriale, ceea ce sugerează un potențial terapeutic concret în precondiționarea preoperatorie a pacienților oncologici sarcopenici. Astfel, lucrarea contribuie la dezvoltarea unei noi direcții de cercetare în medicina translațională, prin integrarea principiilor farmacotehnice moderne în reabilitarea nutrițional-funcțională a pacientului chirurgical fragil.

Concluziile generale ale tezei evidențiază, în mod sintetic, faptul că sarcopenia constituie o verigă esențială în lanțul de factori care determină prognosticul postoperator al pacientului oncologic digestiv. Identificarea precoce a acestei afecțiuni și intervenția terapeutică personalizată, bazată pe suport nutrițional, antrenament fizic și terapii farmacologice sau tehnologice inovatoare, pot schimba semnificativ evoluția postoperatorie și calitatea vieții pacientului. În același timp, rezultatele experimentale oferă o dovadă de concept asupra posibilității de a utiliza sisteme lipozomale în scopul optimizării metabolismului muscular și al creșterii rezilienței tisulare înaintea actului chirurgical.

Lucrarea subliniază, de asemenea, importanța corelării dintre rezultatele clinice și cele experimentale, care converg spre o abordare integrativă a sarcopeniei, combinând evaluarea funcțională și imagistică a pacientului cu soluțiile terapeutice bazate pe biotehnologii avansate. Relevanța clinică și translațională a acestor rezultate se reflectă în potențialul de aplicare directă în practica medicală, în special în programele de reabilitare preoperatorie și în strategiile de îmbunătățire a prognosticului perioperator la pacienții oncologici vârstnici.

În secțiunea dedicată direcțiilor viitoare de cercetare, autorul propune continuarea investigațiilor atât în plan clinic, prin studii prospective multicentrice care să valideze rolul sarcopeniei ca biomarker de prognostic chirurgical, cât și în plan experimental, prin perfecționarea sistemelor lipozomale și extinderea testărilor către modele animale și studii clinice pilot. Se sugerează explorarea unor combinații optimizate de substanțe bioactive, formulări personalizate și integrarea acestor tehnologii în conceptul de medicină de precizie aplicată pacientului oncologic fragil.

În concluzie, teza oferă o perspectivă complexă și inovatoare asupra sarcopeniei în contextul chirurgiei oncologice digestive și hepato-bilio-pancreatice, propunând o viziune integrată care unește cercetarea fundamentală cu practica clinică. Prin abordarea sa multidimensională, lucrarea contribuie la progresul cunoștințelor în domeniul chirurgiei oncologice moderne și deschide direcții noi de intervenție în managementul pacientului cu fragilitate biologică.

---

**Lista de lucrări publicate pe parcursul elaborării tezei de doctorat**

1. **Najm, A.**; Bîrcă, A.; Niculescu, A.; Alberts, A.; Grumezescu, A.; Gălățeanu, B.; Vasile, B.; Beuran, M.; Gaspar, B.; Hudiță, A. Dipalmitoylphosphatidylcholine Lipid Vesicles for Delivering HMB, NMN, and L-Leucine in Sarcopenia Therapy. *Molecules* 2025, 30(7), 1437; <https://doi.org/10.3390/molecules30071437>. <https://www.mdpi.com/1420-3049/30/7/1437>
2. **Najm, A.**; Bîrcă, A.; Niculescu, A.; Alberts, A.; Grumezescu, A.; Gălățeanu, B.; Vasile, B.; Beuran, M.; Gaspar, B.; Turculeț, C.; Hudiță, A. DMPC-Based Liposomal Vesicles for Encapsulation and Controlled Release of NMN and Matrigel in Sarcopenia Therapy. *Int. J. Mol. Sci.* 2025, 26(12), 5594; <https://doi.org/10.3390/ijms26125594>. <https://www.mdpi.com/1422-0067/26/12/5594>
3. **Najm, A.**; Bîrcă, A.; Niculescu, A.; Alberts, A.; Grumezescu, A.; Gălățeanu, B.; Beuran, M.; Gaspar, B.; Turculeț, C.; Hudiță, A. A Liposomal Strategy for Dual-Action Therapy in Sarcopenia: Co-Delivery of Caffeine and HAMA. *Int. J. Mol. Sci.* 2025, 26(13), 6031; <https://doi.org/10.3390/ijms26136031>. <https://www.mdpi.com/1422-0067/26/13/6031>
4. **Najm, A.**; Niculescu, A.; Rădulescu, M.; Gaspar, B.; Grumezescu, A.; Beuran, M. Novel Material Optimization Strategies for Developing Upgraded Abdominal Meshes. *Int. J. Mol. Sci.* 2023, 24(18), 14298; <https://doi.org/10.3390/ijms241814298>. <https://www.mdpi.com/1422-0067/24/18/14298>
5. **Najm, A.**; Niculescu, A.; Gaspar, B.; Grumezescu, A.; Beuran, M. A Review of Abdominal Meshes for Hernia Repair—Current Status and Emerging Solutions. *Materials* 2023, 16(22), 7124; <https://doi.org/10.3390/ma16227124>. <https://www.mdpi.com/1996-1944/16/22/7124>
6. **Najm, A.**; Niculescu, A.; Bolocan, A.; Rădulescu, M.; Grumezescu, A.; Beuran, M.; Gaspar, B. Chitosan and Cyclodextrins—Versatile Materials Used to Create Drug Delivery Systems for Gastrointestinal Cancers. *Pharmaceutics* 2024, 16(1), 43; <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics16010043>. <https://www.mdpi.com/1999-4923/16/1/43>
7. **Najm, A.**; Niculescu, A.; Grumezescu, A.; Beuran, M. Emerging Therapeutic Strategies in Sarcopenia: An Updated Review on Pathogenesis and Treatment Advances. *Int. J. Mol.*

Sci. 2024, 25(8), 4300; <https://doi.org/10.3390/ijms25084300>.  
<https://www.mdpi.com/1422-0067/25/8/4300>

8. **Najm, A.**; Moldoveanu, E.; Niculescu, A.; Grumezescu, A.; Beuran, M.; Gaspar, B. Advancements in Drug Delivery Systems for the Treatment of Sarcopenia: An Updated Overview. *Int. J. Mol. Sci.* 2024, 25(19), 10766; <https://doi.org/10.3390/ijms251910766>.  
<https://www.mdpi.com/1422-0067/25/19/10766>

### Bibliografie selectivă

1. Zhang, F.-M.; Wu, H.-F.; Shi, H.-P.; Yu, Z.; Zhuang, C.-L. Sarcopenia and malignancies: epidemiology, clinical classification and implications. *Ageing Research Reviews* **2023**, *91*, 102057, doi:<https://doi.org/10.1016/j.arr.2023.102057>.
6. Frontera, W.R.; Ochala, J. Skeletal muscle: a brief review of structure and function. *Calcified tissue international* **2015**, *96*, 183-195, doi:10.1007/s00223-014-9915-y.
10. Sousa-Victor, P.; Muñoz-Cánoves, P. Regenerative decline of stem cells in sarcopenia. *Molecular Aspects of Medicine* **2016**, *50*, 109-117, doi:<https://doi.org/10.1016/j.mam.2016.02.002>.
12. Dunne, R.F.; Loh, K.P.; Williams, G.R.; Jatoi, A.; Mustian, K.M.; Mohile, S.G. Cachexia and Sarcopenia in Older Adults with Cancer: A Comprehensive Review. *Cancers* **2019**, *11*, doi:10.3390/cancers11121861.
14. Bossi, P.; Delrio, P.; Mascheroni, A.; Zanetti, M. The Spectrum of Malnutrition/Cachexia/Sarcopenia in Oncology According to Different Cancer Types and Settings: A Narrative Review. *Nutrients* **2021**, *13*, doi:10.3390/nu13061980
16. Najm, A.; Niculescu, A.G.; Grumezescu, A.M.; Beuran, M. Emerging Therapeutic Strategies in Sarcopenia: An Updated Review on Pathogenesis and Treatment Advances. *Int J Mol Sci* **2024**, *25*, doi:10.3390/ijms25084300.
26. Sakuma, K.; Hamada, K.; Yamaguchi, A.; Aoi, W. Current Nutritional and Pharmacological Approaches for Attenuating Sarcopenia. *Cells* **2023**, *12*, 2422.
28. Becker, C.; Lord, S.R.; Studenski, S.A.; Warden, S.J.; Fielding, R.A.; Recknor, C.P.; Hochberg, M.C.; Ferrari, S.L.; Blain, H.; Binder, E.F.; et al. Myostatin antibody (LY2495655) in older weak fallers: a proof-of-concept, randomised, phase 2 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* **2015**, *3*, 948-957, doi:10.1016/s2213-8587(15)00298-3.
29. Morvan, F.; Rondeau, J.-M.; Zou, C.; Minetti, G.; Scheufler, C.; Scharenberg, M.; Jacobi, C.; Brebbia, P.; Ritter, V.; Toussaint, G.; et al. Blockade of activin type II receptors with a dual anti-ActRIIA/IIB antibody is critical to promote maximal skeletal muscle hypertrophy. *Proceedings of the National Academy of Sciences* **2017**, *114*, 12448-12453, doi:10.1073/pnas.1707925114.
31. Rooks, D.; Praestgaard, J.; Hariry, S.; Laurent, D.; Petricoul, O.; Perry, R.G.; Lach-Trifilieff, E.; Roubenoff, R. Treatment of Sarcopenia with Bimagrumab: Results from a Phase II, Randomized, Controlled, Proof-of-Concept Study. *Journal of the American Geriatrics Society* **2017**, *65*, 1988-1995, doi:<https://doi.org/10.1111/jgs.14927>.
32. Pearsall, R.S.; Davies, M.V.; Cannell, M.; Li, J.; Widrick, J.; Mulivor, A.W.; Wallner, S.; Troy, M.E.; Spait, M.; Liharska, K.; et al. Follistatin-based ligand trap ACE-083 induces localized hypertrophy of skeletal muscle with functional improvement in models of neuromuscular disease. *Scientific Reports* **2019**, *9*, 11392, doi:10.1038/s41598-019-47818-w.
33. Onder, G.; Penninx, B.W.; Balkrishnan, R.; Fried, L.P.; Chaves, P.H.; Williamson, J.; Carter, C.; Di Bari, M.; Guralnik, J.M.; Pahor, M. Relation between use of angiotensin-converting enzyme inhibitors and muscle strength and physical function in older women: an observational study. *Lancet* **2002**, *359*, 926-930, doi:10.1016/s0140-6736(02)08024-8.

- 
37. Li, Y.; Chen, M.; Zhao, Y.; Li, M.; Qin, Y.; Cheng, S.; Yang, Y.; Yin, P.; Zhang, L.; Tang, P. Advance in Drug Delivery for Ageing Skeletal Muscle. *Frontiers in pharmacology* **2020**, *11*, 1016, doi:10.3389/fphar.2020.01016.
39. Bellanti, F.; Lo Buglio, A.; Vendemiale, G. Mitochondrial Impairment in Sarcopenia. *Biology* **2021**, *10*, doi:10.3390/biology10010031.
40. Wiedmer, P.; Jung, T.; Castro, J.P.; Pomatto, L.C.D.; Sun, P.Y.; Davies, K.J.A.; Grune, T. Sarcopenia – Molecular mechanisms and open questions. *Ageing Research Reviews* **2021**, *65*, 101200, doi:<https://doi.org/10.1016/j.arr.2020.101200>.
41. Keller, K. Sarcopenia. *Wiener Medizinische Wochenschrift* **2019**, *169*, 157-172, doi:10.1007/s10354-018-0618-2.
42. Priego, T.; Martín, A.I.; González-Hedström, D.; Granado, M.; López-Calderón, A. Chapter Twenty - Role of hormones in sarcopenia. In *Vitamins and Hormones*, Litwack, G., Ed.; Academic Press: 2021; Volume 115, pp. 535-570.
46. Fry, C.S.; Lee, J.D.; Mula, J.; Kirby, T.J.; Jackson, J.R.; Liu, F.; Yang, L.; Mendias, C.L.; Dupont-Versteegden, E.E.; McCarthy, J.J.; et al. Inducible depletion of satellite cells in adult, sedentary mice impairs muscle regenerative capacity without affecting sarcopenia. *Nature Medicine* **2015**, *21*, 76-80, doi:10.1038/nm.3710.
92. Wang, H.; Yang, R.; Xu, J.; Fang, K.; Abdelrahim, M.; Chang, L. Sarcopenia as a predictor of postoperative risk of complications, mortality and length of stay following gastrointestinal oncological surgery. *Annals of the Royal College of Surgeons of England* **2021**, *103*, 630-637, doi:10.1308/rcsann.2021.0082.
93. Giakoustidis, A.; Papakonstantinou, M.; Chatzikomnitsa, P.; Gkaitatzi, A.D.; Bangeas, P.; Loufopoulos, P.D.; Louri, E.; Myrskou, A.; Moschos, I.; Antoniadis, D.; et al. The Effects of Sarcopenia on Overall Survival and Postoperative Complications of Patients Undergoing Hepatic Resection for Primary or Metastatic Liver Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Clinical Medicine* **2024**, *13*, doi:10.3390/jcm13133869.
132. Bang, H.S.; Seo, D.Y.; Chung, Y.M.; Oh, K.-M.; Park, J.J.; Arturo, F.; Jeong, S.-H.; Kim, N.; Han, J. Ursolic acid-induced elevation of serum irisin augments muscle strength during resistance training in men. *The Korean journal of physiology & pharmacology: official journal of the Korean Physiological Society and the Korean Society of Pharmacology* **2014**, *18*, 441.
133. Liu, S.; D'Amico, D.; Shankland, E.; Bhayana, S.; Garcia, J.M.; Aebischer, P.; Rinsch, C.; Singh, A.; Marcinek, D.J. Effect of urolithin A supplementation on muscle endurance and mitochondrial health in older adults: a randomized clinical trial. *JAMA network open* **2022**, *5*, e2144279-e2144279.
143. Wang, D.; Yang, Y.; Zou, X.; Zheng, Z.; Zhang, J. Curcumin ameliorates CKD-induced mitochondrial dysfunction and oxidative stress through inhibiting GSK-3 $\beta$  activity. *The Journal of Nutritional Biochemistry* **2020**, *83*, 108404.
144. Uchitomi, R.; Oyabu, M.; Kamei, Y. Vitamin D and Sarcopenia: Potential of Vitamin D Supplementation in Sarcopenia Prevention and Treatment. *Nutrients* **2020**, *12*, doi:10.3390/nu12103189.
155. Wang, S.; Liu, R.; Fu, Y.; Kao, W.J. Release mechanisms and applications of drug delivery systems for extended-release. *Expert Opinion on Drug Delivery* **2020**, *17*, 1289-1304, doi:10.1080/17425247.2020.1788541.
164. Dinh, L.; Yan, B. Oral Drug Delivery via Intestinal Lymphatic Transport Utilizing Lipid-Based Lyotropic Liquid Crystals. *Liquids* **2023**, *3*, 456-468, doi:10.3390/liquids3040029.
177. Michiue, K.; Takayama, K.; Taniguchi, A.; Hayashi, Y.; Kogure, K. Increasing Skeletal Muscle Mass in Mice by Non-Invasive Intramuscular Delivery of Myostatin Inhibitory Peptide by Iontophoresis. *Pharmaceuticals* **2023**, *16*, 397.
-