

**“VICTOR BABEȘ” UNIVERSITY OF MEDICINE AND PHARMACY FROM  
TIMISOARA**

**FACULTY OF MEDICINE**

**Department VII – INTERNAL MEDICINE II**

**BOȘȚINĂ ANA-MARIA-DENISA**



# **PHD THESIS**

**IMPACT OF NUTRITIONAL INTERVENTION ON METABOLIC  
PARAMETERS, BODY COMPOSITION AND CARDIOMETABOLIC  
RISK AMONG INDIVIDUALS WITH OBESITY**

## **A B S T R A C T**

**Scientific Coordinator:**

**PROF. UNIV. DR. STOIAN DANA**

**Timișoara**

**2026**



# ABSTRACT

## GENERAL PART

Currently, obesity represents a major public health problem, particularly due to its associated cardiovascular and metabolic complications. This doctoral research explores in depth the effects of targeted nutritional interventions on metabolic parameters, body composition, and cardiovascular risk in individuals with excess body weight. The study integrates the assessment of anthropometric parameters (body weight at the time of evaluation, body mass index, waist-to-hip ratio, and waist circumference) and body composition using bioelectrical impedance analysis (percentage of total and segmental adipose tissue, muscle mass, hydration status, and basal metabolic rate), alongside the evaluation of cardiovascular risk estimated by the QRISK3 score.

In addition, using non-invasive methods, key markers of vascular health and arterial stiffness are assessed, including peripheral and central blood pressure, augmentation index (AIx), and pulse wave velocity (PWV). Carotid intima-media thickness (CIMT), an early marker of subclinical atherosclerosis, is determined by ultrasound and correlated with metabolic and body composition changes, highlighting the relationship between excess adiposity and vascular impairment.

Arterial stiffness, a key determinant of cardiovascular risk, is reflected by increased PWV values and associated surrogate markers, underscoring the importance of early implementation of personalized nutritional interventions to reduce cardiometabolic risk and prevent long-term cardiovascular complications in individuals with obesity.

## SPECIAL PART

### 1. GENERAL OBJECTIVES

This doctoral research aims to evaluate cardiometabolic risk associated with excess body weight in adults through the use of non-invasive methods and nutritional interventions. The main general objectives of the research are as follows:

- To define a predictive model of obesity risk based on demographic characteristics, lifestyle factors, and dietary habits.
- To assess the relevance of arterial stiffness as a screening tool for vascular impairment and cardiovascular prevention in adults with obesity.
- To evaluate the relationship between the metabolic biomarkers TMAO and resistin, obesity, and markers of subclinical atherosclerosis.
- To analyze the effects of hypocaloric and isocaloric diets with different macronutrient distributions on body composition and anthropometric parameters.
- To assess the impact of a modified ketogenic diet and time-restricted eating on cardiovascular risk estimated by the QRISK3 score.

### 2. STUDY I: RISK PREDICTION OF OBESITY MAGNITUDE ACCORDING TO DIETARY HABITS AND BODY COMPOSITION MEASURES

#### 2.1. AIMS OF THE RESEARCH

This study aims to develop a predictive model of obesity severity by integrating dietary habits with adiposity indicators, using a comparative approach between body mass index (BMI)

and body fat percentage determined by bioelectrical impedance analysis. The objective is to assess the complementary contribution of these body composition measures in estimating obesity severity and associated risk profiles.

## 2.2. MATERIALS AND METHODS

### • Inclusion and exclusion criteria

The study was conducted at the DRD Medical Center in Timișoara and included 1,255 adult participants who voluntarily presented for the evaluation of dietary habits and a comprehensive nutritional assessment. Individuals aged over 18 years with overweight or obesity were included, alongside a normal-weight control group, based on the completion of a detailed questionnaire addressing lifestyle factors, dietary habits, and cardiometabolic history. Participants with psychiatric disorders, secondary causes of obesity, recent weight-loss treatments, or medical conditions that could influence bioelectrical impedance measurements were excluded. The study was approved by the Ethics Committee of the “Victor Babeș” University of Medicine and Pharmacy in Timișoara.

### • Clinical assessment

Each participant underwent a comprehensive evaluation that included anthropometric measurements, personal and family medical history, as well as relevant sociodemographic and lifestyle data. Dietary behaviors and preferences were analyzed, with emphasis on meal structure, diet quality, and fluid intake. Psychobehavioral and emotional aspects associated with eating behavior were also assessed. This integrative approach allowed a detailed characterization of the participants' nutritional and behavioral profiles.

### • Assessment of body composition by bioelectrical impedance analysis

Segmental body composition was assessed using bioelectrical impedance analysis with the TANITA BC-418 MA III analyzer, a device with accuracy comparable to dual-energy X-ray absorptiometry (DXA). Measurements were performed using eight electrodes and a low-intensity electrical current. The analyzed parameters included body weight, basal metabolic rate, body fat percentage, lean mass, and hydration status. Basal metabolic rate was automatically calculated based on anthropometric and demographic data entered the system.

## 2.3. RESULTS

To facilitate data comparison, the study cohort was categorized as follows: according to BMI values into normal-weight (control group), overweight (BMI >25 and <30 kg/m<sup>2</sup>), and obesity (BMI ≥30 kg/m<sup>2</sup>). Independently of BMI, participants were further stratified by sex, age, and degree of adiposity determined by bioelectrical impedance analysis. Models based on BMI and body fat percentage revealed significant differences according to age, hydration status, and lifestyle factors. Sleep duration and water intake were higher among normal-weight individuals ( $p < 0.001$ ). Groups with excess body weight showed a predominance of female participants ( $p < 0.001$ ), higher alcohol consumption, and lower levels of physical activity ( $p < 0.001$ ), while sedentary behaviors were more frequent in obesity (up to 88%), highlighting the complementary nature of BMI- and BFP-based classifications.

BMI- and body fat percentage-based models identified both common and specific predictors. Age increased the risk of obesity in the BMI-based model by 8% per year (OR=1.08;  $p = 0.004$ ), and behavioral factors were significantly associated with obesity ( $p < 0.001$ ). In the fat mass-based model, family history of diabetes (OR=1.66;  $p = 0.046$ ), smoking (OR=4.97;  $p < 0.001$ ), alcohol consumption (OR=1.98;  $p = 0.022$ ), and eating in front of the television (OR=2.28;  $p = 0.006$ ) were identified as independent risk factors, while hydration had a protective role in both models (BMI: OR=0.84;  $p < 0.001$ ; BFP: OR=0.86;  $p = 0.005$ ). Comparison of predictive performance demonstrated superior discrimination for the BMI-based model

(AUC=0.998; 95% CI: 0.996–0.999; accuracy=0.983) compared with the body fat percentage–based model (AUC=0.975; accuracy=0.922), indicating that BMI remains a robust tool for obesity classification, while BFP provides relevant complementary information for cardiometabolic risk assessment.

## 2.4. DISCUSSION

This study analyzed obesity using complementary classification frameworks based on BMI and body fat percentage, highlighting the role of both modifiable and non-modifiable factors in determining body composition. Despite its known limitations, BMI demonstrated substantial clinical utility, remaining a rapid, accessible tool with very high discriminative capacity for obesity classification and long-term monitoring, particularly when integrated with dietary assessment and body composition analysis.

Age represented a major non-modifiable determinant, with significant differences identified between normal-weight and excess-weight groups ( $p<0.001$ ). Although age was an independent predictor of obesity only in the BMI-based model, the body fat percentage–based model revealed a proportional increase in adiposity with advancing age. Bioelectrical impedance analysis, performed under standardized hydration conditions, showed significant differences across all weight categories. Increased muscle mass was associated with a 32% reduction in obesity risk, while basal metabolic rate showed a modest but significant positive association with obesity risk (OR=1.01;  $p<0.001$ ).

Physical inactivity and sedentary behaviors were strongly associated with increased adiposity in both models ( $p<0.001$ ), with sedentary status identified as a predictor of excess adiposity in the BFP-based model. Psycho-emotional factors contributed predominantly to the BMI-based model, while hedonic eating represented the main emotional predictor in the adiposity-based model, underscoring distinct behavioral mechanisms captured by the two classifications.

Sex-based analysis revealed a higher prevalence of obesity among women (up to 79% in overweight and 68% in obesity in the BMI-based model;  $p<0.001$ ), without sex being an independent predictor in multivariate analyses. Menopause was associated with obesity only in the BMI-based model, and sleep duration differed significantly across weight categories ( $p<0.001$ ).

Both BMI- and body fat percentage–based models identified common and specific risk factors, supporting their complementary use. The BMI-based model demonstrated near-perfect discriminative capacity (accuracy=0.983; sensitivity=0.982; specificity=0.985), while the BFP-based model provided additional insights into dietary behaviors, emphasizing the value of integrating body composition analysis in obesity assessment.

## 2.5. CONCLUSIONS

BMI-based classification demonstrated superior predictive performance, reflected by higher accuracy as well as increased specificity and sensitivity values. These findings indicate that, in the studied population, BMI remains a more reliable and consistent measure for identifying obesity-associated risk factors compared with models based on body fat percentage.

### **3. STUDY II: ESTABLISHMENT OF AN INTEGRATED RISK PREDICTION MODEL FOR ARTERIAL STIFFNESS IN THE CONTEXT OF OBESITY**

#### **3.1. AIMS OF THE RESEARCH**

The study aims to develop a predictive framework for identifying factors involved in endothelial dysfunction in individuals with excess body weight, using arterial stiffness assessment as a non-invasive screening tool in cardiovascular prevention.

#### **3.2. MATERIALS AND METHODS**

- **Inclusion and exclusion criteria**

This prospective observational study was conducted at the DRD Medical Center in Timișoara between June and December 2023 and included 84 consecutive adult patients aged between 18 and 85 years, who presented for nutritional evaluation and personalized nutritional intervention. Inclusion criteria comprised adults with overweight or obesity, as well as a normal-weight control group without major hereditary metabolic risk. Exclusion criteria included psychiatric disorders, recent weight-loss treatments, and secondary obesity due to medical, genetic, or pharmacological causes. The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and was approved by the Ethics Committee of the “Victor Babeș” University of Medicine and Pharmacy in Timișoara.

- **Clinical assessment**

At baseline evaluation, a comprehensive medical history was obtained, focused on identifying cardiometabolic risk factors, including dietary patterns, personal history of metabolic or endocrine disorders, and relevant family history among first-degree relatives. Standardized anthropometric measurements were performed to determine body weight, BMI, and waist circumference. Lifestyle factors were defined according to standard criteria for smoking status, physical activity, and alcohol consumption.

- **Paraclinical assessment**

Biochemical evaluation included the determination of fasting plasma glucose, total cholesterol, LDL-cholesterol, HDL-cholesterol, triglycerides, serum uric acid, HbA1c, FT4, TSH, and serum 25-hydroxyvitamin D levels. Insulin resistance was additionally assessed using the HOMA-IR index and the TyG index, calculated based on fasting glucose and triglyceride values. Segmental body composition analysis was performed using bioelectrical impedance analysis with the TANITA BC-418 MA III analyzer. The following variables were analyzed: body weight, basal metabolic rate, body fat percentage, lean mass, and hydration status, with parameters automatically calculated based on anthropometric and demographic data entered into the system.

- **Assessment of arterial stiffness using the Mobil-O-Graph device**

Arterial stiffness was assessed using the oscillometric method with the Mobil-O-Graph device, which allows determination of peripheral and central hemodynamic parameters, including PWV, Alx, MAP, central blood pressure, and heart rate. Measurements were performed at baseline, prior to nutritional interventions, under standardized resting conditions and with control of potential interfering factors, ensuring accuracy and reproducibility of the measurements.

#### **3.3. RESULTS**

Participants were classified according to BMI into normal-weight, overweight, and obesity groups, with significant differences observed between groups ( $\chi^2$  test). The cohort was predominantly male (79.5%), with a high prevalence of obesity (48.2%) and risk behaviors,

including daily alcohol consumption (83.1%), sleep duration <7 hours (67.5%), smoking status (67.5%), and sedentary behavior (73.5%), all of which increased with higher BMI.

Anthropometric parameters, blood pressure values, arterial stiffness markers (PWV, AIX), and metabolic indicators (HbA1c, HOMA-IR, LDL-C, triglycerides, TyG index) increased progressively from normal weight to obesity, concomitant with decreases in HDL-C and vitamin D levels ( $p<0.001$ ), PWV emerging as the most robust marker of adiposity.

Stratification by PWV revealed major differences between participants with vascular impairment (PWV >8 m/s) and those without, the former being older (61 vs. 33 years,  $p<0.001$ ), with greater adiposity, more severe insulin resistance (HOMA-IR, HbA1c;  $p\leq 0.002$ ), a more unfavorable lipid profile, and a higher prevalence of behavioral risk factors and type 2 diabetes mellitus (46% vs. 17%,  $p=0.004$ ).

Correlation analyses demonstrated strong associations between PWV and age ( $\rho=0.65$ ), HOMA-IR ( $\rho=0.55$ ), and HDL-C ( $\rho=-0.53$ ) (all  $p<0.001$ ), as well as moderate correlations with BMI ( $\rho=0.35$ ,  $p=0.001$ ). Additional analyses stratified by BMI categories revealed distinct interaction patterns between arterial stiffness, body composition, and metabolic markers, supporting heterogeneous mechanisms depending on the degree of excess body weight.

Multivariate linear regression analysis identified central systolic blood pressure, diastolic blood pressure, cardiac index, and other covariates as independent determinants of PWV, with the final model explaining 74.6% of PWV variability (adjusted  $R^2=0.746$ ). Logistic regression analyses identified age, central diastolic blood pressure, and cardiac index as independent predictors of vascular impairment, explaining 54.1% of model variance (Nagelkerke  $R^2=0.541$ ). AUROC analysis demonstrated excellent discriminative capacity (AUC=0.875), with an accuracy of 84.3%, specificity of 95.7%, and sensitivity of 70.3%, confirming the robustness of the integrated predictive model.

### 3.4. DISCUSSION

This study analyzed clinical, behavioral, metabolic, and body composition factors associated with arterial stiffness, assessed by PWV, in individuals with overweight and obesity. Arterial stiffness was determined using the Mobil-O-Graph device, and a predictive model was developed to identify vascular impairment risk. Baseline evaluation included anthropometric parameters, lifestyle factors, laboratory analyses, and bioimpedance measurements.

Arterial stiffness parameters were significantly higher in individuals with obesity compared with normal-weight and overweight participants, with PWV showing the most consistent associations. PWV correlated positively with age (strong correlation;  $p<0.001$ ), insulin resistance (HOMA-IR; +0.24 m/s per unit), waist circumference, and waist-to-hip ratio, highlighting the central role of visceral adiposity. Hydration status was identified as an independent negative predictor of PWV, while smoking, insufficient sleep duration (<7 hours/night; 84% in the vascular impairment group), and sedentary behavior were more frequent among individuals with PWV >8 m/s. Elevated LDL-C and reduced HDL-C levels were associated with higher PWV values, HDL-C exerting a protective vascular effect (−0.05 m/s per unit increase).

Multivariate linear regression identified male sex, age, height, alcohol consumption, hydration status, HOMA-IR, HDL-C, and HbA1c as independent determinants of PWV. Logistic regression analysis highlighted age, cardiac index, and central diastolic blood pressure (cDBP) as independent predictors of vascular impairment, with the final model demonstrating excellent discriminative capacity (AUC=0.875; accuracy=84.3%; specificity=95.7%; sensitivity=70.3%). Overall, the results support the major role of central adipose tissue distribution and metabolic dysfunction in the early development of arterial stiffness and emphasize the utility of integrating

arterial stiffness assessment into clinical practice for cardiometabolic risk evaluation in individuals with excess body weight.

### **3.5. CONCLUSIONS**

Arterial stiffness is closely associated with metabolic disturbances and body composition alterations related to excess body weight. In adults with visceral obesity, increased pulse wave velocity reflects the progressive loss of elasticity of large arteries and correlates with anthropometric and metabolic indicators. PWV assessment represents a reliable, non-invasive tool for early cardiovascular risk stratification and for supporting personalized prevention of vascular complications associated with obesity.

## **4. STUDY III: THE ROLE OF TMAO AND RESISTIN IN OBESITY-RELATED CARDIOVASCULAR RISK**

### **4.1. AIMS OF THE RESEARCH**

This cross-sectional observational study aims to investigate the independent determinants of circulating TMAO and resistin levels in individuals with obesity and to analyze their associations with carotid intima-media thickness, metabolic parameters, and bioimpedance-derived markers. Additionally, the study explores the contribution of these biomarkers to obesity-related vascular dysfunction and subclinical atherosclerosis.

### **4.2. MATERIALS AND METHODS**

- **Inclusion and exclusion criteria**

Between October 2023 and June 2024, this cross-sectional observational study was conducted at the DRD Center in Timișoara and included 60 adults, both women and men, with a mean age of  $37.3 \pm 14.8$  years. Participants with overweight or obesity who requested individualized nutritional intervention were included, as well as a normal-weight control group. Inclusion and exclusion criteria were designed to reduce confounding factors, particularly dietary patterns, recent weight-loss interventions, pharmacological treatments, and conditions known to influence circulating TMAO and resistin levels, thereby ensuring a clinically and metabolically well-characterized study population.

- **Assessment of nutritional status and body composition**

Each participant underwent a detailed clinical evaluation, including metabolic and cardiovascular medical history, with emphasis on personal medical history and relevant family history. Nutritional status was assessed through anthropometric evaluation and body composition measurement using bioelectrical impedance analysis, performed with the TANITA Body Composition Analyzer BC-418 MA III (T5896, Tokyo, Japan).

- **Laboratory assays**

Blood samples were collected in an accredited laboratory within a maximum of one week after the initial consultation, between 7:30 and 8:30 a.m., following at least 12 hours of fasting. Serum TMAO levels were determined by liquid chromatography-mass spectrometry and classified as normal ( $<270 \mu\text{g/L}$ ), borderline ( $\geq 270$  and  $<380 \mu\text{g/L}$ ), or elevated ( $\geq 380 \mu\text{g/L}$ ). Resistin was determined using sex-specific reference intervals:  $3.3\text{--}11.7 \text{ ng/mL}$  for men and  $3.7\text{--}13.6 \text{ ng/mL}$  for women. In addition, the following were measured: vitamin D, ALT, AST, fasting plasma glucose, HbA1c, HOMA-IR, lipid profile (total cholesterol, triglycerides, HDL-C, LDL-C), uric acid, and thyroid function (FT4, TSH).

- **Evaluation of CIMT**

CIMT was assessed by ultrasound using the Aixplorer MACH 30 system, with the assistance of a certified sonographer. The examination was performed under standardized



conditions, with the participant in the supine position and the neck slightly extended, using transducers appropriate to cervical anatomical characteristics. Images were acquired at end-diastole, synchronized with electrocardiography, to reduce measurement variability. For each participant, six measurements were obtained (three per each anatomical segment), at the level of the posterior wall of the common carotid artery, 1–2 cm below the bulb, and the mean value was used in the final analysis. CIMT was automatically determined by the integrated software, ensuring high accuracy and reproducibility of vascular status assessment.

### 4.3. RESULTS

Both serum resistin and TMAO increased progressively with BMI, with TMAO rising from a median of 122.00 in normal-weight individuals to 254.00 in grade III obesity ( $p<0.001$ ). Bilateral CIMT increased proportionally with excess body weight ( $p<0.001$ ). Severe obesity was associated with higher fasting plasma glucose (114.00 vs. 80.00 mg/dL), total cholesterol, LDL-C, and AST, as well as lower HDL-C ( $p=0.01$ ) and vitamin D levels (all  $p<0.001$ ), with no significant differences for triglycerides, uric acid, TSH, or FT4.

Age-group analyses showed increases in CIMT (left  $p=0.01$ ; right  $p=0.02$ ), TMAO ( $p=0.02$ ), and BMI ( $p=0.04$ ) with advancing age, with no significant variation in resistin ( $p=0.63$ ). Sex-related differences were limited to body composition and BMR (1568.00 in women vs. 2193.00 in men;  $p<0.001$ ), with no differences in CIMT, TMAO, or resistin. Lower physical activity was associated with higher TMAO ( $p=0.001$ ) and resistin ( $p=0.02$ ), while shorter sleep duration was associated with higher resistin ( $p=0.04$ ). TMAO correlated with family history of obesity ( $p=0.03$ ) and diabetes ( $p=0.01$ ), whereas resistin correlated with family history of diabetes ( $p=0.04$ ). TMAO showed moderate positive correlations with BMI ( $p=0.508$ ), WHR ( $p=0.463$ ), HbA1c ( $p=0.442$ ), HOMA-IR ( $p=0.461$ ), ALT ( $p=0.56$ ), LDL-C ( $p=0.428$ ), and total cholesterol ( $p=0.499$ ) (all  $p<0.001$ ), with the strongest associations observed with bilateral CIMT ( $p=0.674$ – $0.680$ ;  $p<0.001$ ). Resistin correlated positively with CIMT ( $r=0.317$ – $0.336$ ). Multivariable regression identified right CIMT, trunk fat mass, waist circumference, and smoking status as independent predictors of TMAO (adjusted  $R^2=0.483$ ). The TMAO-based logistic model demonstrated excellent performance for cardiometabolic risk assessment (AUC=0.880; accuracy=91.7%; specificity=97.8%; sensitivity=71.4%), with significant contributions from total cholesterol (OR=1.03), AST (OR=1.10), and FT4 (OR=0.72). For resistin, independent determinants were left CIMT, WHR, total cholesterol, and LDL-C (adjusted  $R^2=0.443$ ).

Interaction analysis between TMAO and resistin showed that TMAO (OR=1.02;  $p=0.003$ ), resistin (OR=1.93;  $p=0.012$ ), and their interaction term ( $p=0.010$ ) contributed significantly to obesity risk (Nagelkerke  $R^2=0.321$ ). A similar pattern was observed for insulin resistance (Nagelkerke  $R^2=0.365$ ), supporting an interdependent role of the two biomarkers in obesity-related cardiometabolic dysfunction.

### 4.4. DISCUSSION

The study analyzed the relationships between TMAO and resistin and metabolic, behavioral, and demographic parameters, as well as cardiovascular risk markers. No significant sex differences were identified for TMAO or resistin, while higher values of both biomarkers were observed among participants with a family history of obesity, diabetes, or cardiovascular disease. Short sleep duration was associated with higher resistin levels, whereas smoking did not significantly influence their concentrations. Strong and significant correlations were identified between TMAO and bilateral CIMT, indicating an association with subclinical atherosclerosis. Right CIMT was identified as an independent determinant of TMAO, and resistin correlated positively with CIMT, particularly on the left side. TMAO showed moderate associations with BMI, waist circumference, central fat mass, HOMA-IR, and HbA1c, as well as with total cholesterol and LDL-C, supporting its metabolic and cardiovascular relevance.

Multivariable models indicated that TMAO is primarily determined by central adiposity, CIMT, waist circumference, and smoking status, and that both TMAO and CIMT increase with age. Interaction analysis between TMAO and resistin highlighted a synergistic effect on obesity and insulin resistance risk, suggesting that their combined assessment improves cardiometabolic risk stratification.

Although results support the role of these biomarkers in obesity-related cardiometabolic complications, the study limitations, including the small sample size and cross-sectional design, require cautious interpretation and support the need for longitudinal validation studies.

#### **4.5. CONCLUSIONS**

This study highlights the role of TMAO and resistin as key biomarkers in obesity-related cardiometabolic dysfunction. TMAO was strongly associated with central adiposity and CIMT, whereas resistin correlated with dyslipidemia and vascular remodeling. Their interaction suggests a combined effect on insulin resistance and cardiovascular risk, supporting their potential utility in early interventions in this patient population.

### **5. STUDY IV: CALORIC RESTRICTION VERSUS ISOCALORIC DIETS: THE ROLE OF MACRONUTRIENT DISTRIBUTION ON BODY COMPOSITION IN WOMEN WITH OBESITY**

#### **5.1. AIMS OF THE RESEARCH**

This prospective study aimed to analyze the effects of hypocaloric and isocaloric diets, with different macronutrient distributions, on body composition in women with obesity, within a 12-week weight-loss program, using bioelectrical impedance analysis.

#### **5.2. MATERIALS AND METHODS**

- **Inclusion and exclusion criteria**

This research was conducted at the DRD Center in Timișoara between September 2021 and March 2024 and included 150 women with overweight and varying degrees of obesity, with a mean age of  $37.67 \pm 13.27$  years, who voluntarily participated in a nutritional intervention program for weight loss. Adult participants who completed the entire dietary program and attended all three nutritional assessments were included. Exclusion criteria comprised secondary obesity, pregnancy or breastfeeding, recent weight-loss interventions, daily alcohol consumption, and diabetes mellitus treated with insulin or sulfonylureas. The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and was approved by the Ethics Committee of “Victor Babeș” University of Medicine and Pharmacy, Timișoara (No. 69/03.10.2022).

- **Nutritional intervention protocol**

After the initial medical and nutritional evaluation, each participant was prescribed an individualized 12-week dietary program designed by a certified clinical nutritionist. Energy intake and macronutrient distribution were adapted according to basal metabolic rate, physical activity coefficient, and individual goals, while respecting the principles specific to each dietary pattern. All interventions included three main meals and two daily snacks, along with standardized lifestyle recommendations ( $\geq 2.5$  L/day non-caloric fluids, unsweetened coffee, avoidance of foods not included in the program). Adherence was monitored daily via an online platform, and bioimpedance assessments were performed at 6 and 12 weeks. Diet selection was made collaboratively (physician–nutritionist–participant) after the baseline evaluation.

Hypocaloric diets included the moderate low-energy diet (LED), with a 500–750 kcal/day deficit (800–1,200 kcal/day; 45–55% carbohydrates, 15–25% protein, 25–35% fat), and the very low-energy diet (VLED), with 400–800 kcal/day. VLED consisted exclusively of freshly prepared liquid and semi-solid foods, ensured a minimum intake of 40 g protein/day, and included supplementation with 10 g fiber/day to prevent constipation.

Isocaloric diets with a predefined macronutrient distribution included the low-carbohydrate diet (LCD), with restriction to 11–25% of energy intake ( $\leq 130$  g/day), compensated by increased fat intake, while maintaining protein intake. The high-protein diet (HPD) provided approximately 1.8 g protein/kg/day (40% protein, 30% carbohydrates, 30% fat), without caloric restriction. The ketogenic diet (KD) limited carbohydrates to  $\leq 10\%$  of total energy intake ( $< 50$  g/day), applying the classic ketogenic model, with increased fat intake and moderate protein intake, within an isocaloric framework. Isocaloric diets without a predefined macronutrient distribution included time-restricted eating (TRE/IF), in which total caloric intake was not restricted, but food intake was limited to a 4–10-hour eating window, individualized, with fasting during the remaining interval and emphasis on adequate hydration.

Across all isocaloric protocols, modifications targeted exclusively the qualitative component of the diet, namely macronutrient proportions, without restricting total energy intake, which was adjusted according to the specific characteristics of each dietary pattern.

### 5.3. RESULTS

Initial analyses showed no significant differences between dietary groups for most clinical, metabolic, demographic, and lifestyle variables, indicating good baseline comparability. The only significant difference was observed for HDL-C ( $p=0.01$ ), with lower values in the LCD group compared with IF ( $p=0.05$ ), VLED ( $p=0.03$ ), and HPD ( $p=0.03$ ).

All dietary interventions led to significant reductions in body weight, BMI, waist circumference, and WHR over 12 weeks (all  $p<0.001$ ). Linear mixed models showed a mean weight loss of 5.29 kg at 6 weeks and 10.88 kg at 12 weeks ( $p<0.001$ ). KD, LCD, and HPD were associated with greater weight loss compared with LED at 12 weeks ( $p\leq 0.044$ ), whereas IF and VLED showed significantly smaller reductions ( $p<0.001$ ). Similar trends were observed for BMI ( $-3.83$  kg/m<sup>2</sup> at 12 weeks,  $p<0.001$ ) and waist circumference ( $-8.74$  cm at 12 weeks,  $p<0.001$ ), with superior effects for KD and LCD.

Bioimpedance analysis demonstrated significant reductions in total and trunk fat mass in all groups ( $p<0.001$ ), with the greatest decreases in HPD and LCD at 12 weeks ( $p\leq 0.01$ ). Muscle mass increased significantly in the LED, KD, LCD, and especially HPD groups ( $+2.73\%$  at 12 weeks,  $p<0.001$ ). Total body water percentage increased in most diets, with HPD showing the most consistent positive effect ( $p\leq 0.046$ ), while IF and VLED were associated with unfavorable changes. BMR decreased significantly in all groups ( $-105.81$  kcal/day at 12 weeks,  $p<0.001$ ), with an attenuation of the reduction in the IF group at 12 weeks ( $p=0.035$ ).

Overall, although all dietary strategies improved anthropometric and body composition parameters, KD, LCD, and HPD demonstrated superior effects on weight loss, fat mass reduction, and preservation of muscle mass, whereas IF and VLED were associated with lower efficacy and greater losses of lean mass, underscoring the importance of macronutrient distribution beyond caloric restriction alone.

### 5.4. DISCUSSION

This study compared hypocaloric and isocaloric dietary strategies in women with overweight and obesity, focusing on anthropometric outcomes and body composition parameters assessed by bioimpedance. LED produced significant reductions in body weight, BMI, waist circumference, waist-to-hip ratio, total fat mass, and central adiposity (all  $p<0.001$ ), together with an increase in muscle mass at the end of the intervention ( $p<0.001$ ). However, compared with isocaloric diets with specific macronutrient distributions, LED was associated

with a more pronounced reduction in basal metabolic rate and an earlier onset of weight-loss plateau, suggesting reduced longer-term efficacy.

VLED showed markedly inferior results. Weight loss was significantly smaller at 12 weeks (+4.69 kg versus LED), BMI reduction was modest ( $-1.67 \text{ kg/m}^2$ ), and fat mass reduction was minimal ( $p=0.04$ ). Muscle mass and hydration status did not change significantly, and time–diet interaction analyses indicated smaller reductions in total and central fat mass at 6 and 12 weeks, confirming the limited effectiveness of severe caloric restriction.

Among isocaloric diets, those with predefined macronutrient distributions were the most effective. LCD induced early and significant reductions in waist circumference ( $-2.10 \text{ cm}$  at 6 weeks;  $-4.03 \text{ cm}$  at 12 weeks), WHR ( $-0.38$ ), and total and central adiposity, exceeding LED and VLED. KD produced sustained weight loss, reductions in WHR ( $-0.36$ ), fat mass ( $-5\%$ ), preservation of fat-free mass, and increased muscle mass ( $p<0.001$ ). HPD had the most favorable impact on body composition, with the largest reductions in fat mass and the greatest increase in muscle mass ( $\sim 6\%$ ), along with a superior improvement in hydration status ( $+2.68\%$ ).

TRE, the only isocaloric intervention without control of macronutrient distribution, showed limited efficacy. Compared with LED and isocaloric diets with defined macronutrients, TRE was associated with smaller reductions in body weight and BMI at 12 weeks, increases in waist circumference, and a lack of significant improvements in bioimpedance parameters. However, the smaller reduction in basal metabolic rate ( $+35.95 \text{ kcal/day}$ ) suggests possible metabolic preservation despite modest anthropometric outcomes.

Overall, the findings indicate that isocaloric diets with structured macronutrient distribution, particularly HPD, KD, and LCD, were superior to simple caloric restriction, producing greater fat mass reduction, better preservation or increases in muscle mass, improved hydration status, and more sustained weight loss. In contrast, VLED and TRE were less effective, highlighting the essential role of macronutrient distribution, beyond energy deficit alone, in optimizing body composition in women with obesity.

## 5.5. CONCLUSIONS

In conclusion, the results indicate that isocaloric diets with an adapted macronutrient distribution are superior to severe caloric restriction in reducing adiposity, improving body composition, and preserving lean mass. KD and LED were the most effective in reducing central adiposity, while TRE and VLED had limited effects. These data support the use of balanced isocaloric diets as a more sustainable strategy in obesity management.

## 6. STUDY V: KETOGENIC DIET AND TIME-RESTRICTED EATING: METABOLIC AND QRISK3 OUTCOMES IN OBESITY

### 6.1. AIMS OF RESEARCH

This non-randomized interventional study aimed to evaluate, over 12 weeks, the impact of a modified ketogenic diet and time-restricted eating on QRISK3-estimated cardiovascular risk in adults with overweight/obesity.

### 6.2. MATERIALS AND METHODS

- **Inclusion and exclusion criteria**

This non-randomized interventional study (July 2022–April 2024) included 49 adults with overweight or obesity (26 in the TRE group, 23 in the KD group; mean age  $35.2 \pm 11.2$  years) who completed a 12-week supervised dietary intervention. Clinical and nutritional assessments, including QRISK3, were performed at baseline and at the end of the intervention, with no adverse events reported. The study received ethical approval, and inclusion required BMI  $>25$ .

kg/m<sup>2</sup>, full adherence, and informed consent; major medical, pharmacological, endocrine, or lifestyle confounders were excluded.

- **QRISK3 estimation and cardiovascular risk assessment**

QRISK3 was used to estimate 10-year cardiovascular risk and was calculated at baseline and after 12 weeks to assess risk changes following the nutritional intervention. Calculations were performed using the official QRISK3 platform, integrating relevant demographic, anthropometric, clinical, and biochemical variables according to validated clinical thresholds, enabling individualized risk assessment and evaluation of intervention-related impact.

- **Nutritional intervention protocols**

Based on the initial clinical and nutritional evaluation, participants followed a 12-week individualized dietary protocol, with caloric intake and macronutrient distribution tailored to basal metabolic rate (BMR) and physical activity. Interventions consisted of either an isocaloric regimen without a predefined macronutrient distribution (TRE, with a 4–10-hour eating window) or an isocaloric ketogenic regimen with a defined macronutrient distribution, characterized by very low carbohydrate intake (<10%), high fat (60%), and protein (30%). Adherence was monitored daily via an online platform, and dietary adjustments were implemented during follow-up visits. Caloric intake was individualized according to estimated energy requirements, with continuous monitoring of compliance throughout the 12-week period.

### 6.3. RESULTS

At baseline, KD and TRE groups were comparable in age, lipid profile, and QRISK3 score ( $p>0.05$ ), although the KD group had higher BMI ( $p=0.02$ ), WHR ( $p=0.04$ ), and waist circumference ( $p=0.04$ ). Longitudinal evaluation showed significantly greater reductions in anthropometric parameters in KD versus TRE (BMI, WHR, and WC; all  $p<0.001$ ). Glycemic control improved in both groups, but the HbA1c decrease was markedly larger in KD ( $-8.33\%$  vs.  $-1.58\%$ ;  $p<0.001$ ). Systolic blood pressure decreased more in KD ( $-8.97\%$  vs.  $-1.42\%$ ).

QRISK3-estimated cardiovascular risk declined in both interventions, with a substantially greater reduction in KD ( $-38.98\%$  vs.  $-2.16\%$ ;  $p<0.001$ ), alongside a larger decrease in relative risk ( $-26.76\%$  vs.  $-1.61\%$ ;  $p<0.001$ ). Lipid profile analysis showed a greater reduction in total cholesterol ( $-18.03\%$ ), a significant increase in HDL-C ( $+12.73\%$ ), and a marked decrease in the TC/HDL-C ratio ( $-25.74\%$ ) in KD compared with TRE (all  $p<0.001$ ). Post hoc power analysis indicated adequate power to detect between-group differences for BMI (0.804), waist circumference (0.911), and total cholesterol (0.901), supporting the robustness of the main findings. Overall, KD demonstrated superior efficacy versus TRE in improving anthropometric, metabolic, and global cardiovascular risk measures.

### 6.4. DISCUSSION

Obesity is a major cardiovascular risk factor, associated with chronic inflammation, endothelial dysfunction, and accelerated vascular aging, making early risk stratification essential. QRISK3 is a validated tool providing improved cardiovascular risk estimation in individuals with excess weight by integrating BMI, blood pressure, and metabolic parameters, with greater precision than earlier classical models. Its use in this study is supported by its sensitivity to nutritionally induced changes, even over short timeframes.

In this research, both KD and TRE promoted weight loss and cardiometabolic improvements, but effect magnitude differed significantly. KD was associated with more consistent reductions in relative cardiovascular risk, reflected by decreases in the TC/HDL-C ratio, significant increases in HDL-C, and a more pronounced trend toward lowering QRISK3 and systolic blood pressure. By contrast, TRE produced more modest changes, likely mediated by circadian and hormonal mechanisms without major shifts in macronutrient distribution.

Although some between-group differences did not reach conventional statistical significance, the direction and magnitude of observed changes align with physiological mechanisms described in the literature and suggest clinical relevance. Post hoc power and effect size analyses further support the practical importance of the findings, particularly for KD. Thus, these data indicate that a ketogenic intervention may confer additional short-term cardiovascular benefits in individuals with obesity, while the long-term efficacy and safety of TRE require confirmation in larger and longer-duration studies.

## 6.5. CONCLUSIONS

This study shows that both TRE and KD lead to short-term improvements in body composition and cardiovascular risk markers in adults with obesity. Although both interventions reduced body weight and waist circumference, KD produced more pronounced benefits in lipid profile, glycemic control, and blood pressure, with corresponding reductions in QRISK3 scores, particularly among participants with higher baseline metabolic risk. Given the small sample size and short follow-up, findings should be interpreted cautiously and support the need for larger, long-term studies to evaluate sustainability, adherence, and clinical implications of these nutritional strategies.

## FINAL CONCLUSIONS

### 1. Prediction of obesity risk

BMI demonstrated superior predictive performance compared with body fat percentage in identifying obesity and its associated risk factors. Age and psychosocial determinants contributed significantly within the BMI-based model, confirming its clinical utility.

### 2. Integrated model for arterial stiffness

Arterial stiffness, particularly pulse wave velocity (PWV), was strongly correlated with central adiposity, insulin resistance, and lifestyle-related factors. PWV assessment represents a relevant non-invasive method for the early detection of cardiovascular risk in obesity.

### 3. TMAO and resistin in cardiovascular risk

TMAO was significantly associated with CIMT, abdominal adiposity, and insulin resistance, while resistin was linked to markers of subclinical atherosclerosis and lipid metabolism. The simultaneous assessment of these two biomarkers improves cardiometabolic risk stratification.

### 4. Caloric restriction versus isocaloric diets

Isocaloric diets with controlled macronutrient distribution were more effective than caloric restriction alone in reducing central adiposity and optimizing body composition. Ketogenic and low-carbohydrate diets reduced truncal fat, whereas high-protein diets favored the preservation of muscle mass.

### 5. Ketogenic diet versus time-restricted eating in cardiovascular risk estimation using QRISK

Both the ketogenic diet and time-restricted eating reduced body weight and QRISK3-estimated cardiovascular risk. However, the ketogenic diet induced greater

improvements in lipid profile, blood pressure, and glycemic markers, particularly in patients with higher baseline risk.

This thesis demonstrates the significant impact of nutritional intervention on metabolic parameters, body composition, and cardiometabolic risk in individuals with obesity. The findings highlight the value of integrated assessment of BMI, central adiposity, arterial stiffness markers, and emerging metabolic biomarkers such as TMAO and resistin in the early identification of cardiovascular risk. Personalized nutritional interventions, particularly isocaloric diets with controlled macronutrient distribution, showed superior benefits in improving body composition and reducing estimated cardiometabolic risk. Overall, the data support the essential role of medical nutrition therapy as a central therapeutic tool in obesity management and in the prevention of associated cardiometabolic complications.

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
“VICTOR BABEȘ” DIN TIMISOARA  
FACULTATEA DE MEDICINĂ  
Departamentul VII – MEDICINĂ INTERNĂ II**

**BOȘTINĂ ANA-MARIA-DENISA**



# **TEZĂ DE DOCTORAT**

**IMPACTUL INTERVENȚIEI NUTRIȚIONALE ASUPRA  
PARAMETRILOR METABOLICI, COMPOZIȚIEI CORPORALE ȘI  
RISULUI CARDIOMETABOLIC LA PERSOANELE CU OBEZITATE**

## **R E Z U M A T**

**Conducător de doctorat:**

**PROF. UNIV. DR. STOIAN DANA**

**Timișoara**

**2026**





# REZUMAT

## PARTEA GENERALĂ

În prezent, obezitatea reprezintă o problemă majoră de sănătate publică, în special din cauza complicațiilor cardiovasculare și metabolice asociate. Această cercetare doctorală aprofundează efectele intervențiilor nutriționale țintite asupra parametrilor metabolici, compoziției corporale și riscului cardiovascular la persoanele cu exces ponderal. Studiul integrează evaluarea parametrilor antropometrici (greutatea corporală la momentul evaluării, indicele de masă corporală, raportul talie-șold, circumferința abdominală) și a compoziției corporale prin tehnica bioimpedanței electrice (procentul de țesut adipos generalizat și segmentar, masa musculară, statusul de hidratare, rata metabolică bazală), alături de analiza riscului cardiovascular estimat prin scorul QRISK3.

În plus, prin utilizarea metodelor non-invazive, sunt evaluați principalii markeri ai sănătății vasculare și ai rigidității arteriale: tensiunea arterială periferică și centrală, indicele de augmentare (AIx) și viteza undei pulsului (PWV). Un marker precoce al aterosclerozei subclinice, grosimea intimă-medie carotidiană (CIMT), este determinată ecografic și corelată cu modificările metabolice și ale compoziției corporale, evidențiind relația dintre excesul adipos și afectarea vasculară.

Rigiditatea arterială, un determinant esențial al riscului cardiovascular, este reflectată prin valorile crescute ale PWV și ale markerilor surrogat asociați, subliniind importanța implementării cât mai precoce a intervențiilor nutriționale personalizate în reducerea riscului cardiometabolic și în prevenția complicațiilor cardiovasculare pe termen lung la persoanele cu obezitate.

## PARTEA SPECIALĂ

### 1. OBIECTIVE GENERALE

Această cercetare doctorală își propune evaluarea riscului cardiometabolic asociat excesului ponderal la adulți, prin utilizarea unor metode non-invazive și a intervențiilor nutriționale. Cercetarea prezintă ca direcții principale următoarele obiective generale:

- Definirea unui model predictiv al riscului de obezitate, bazat pe caracteristici demografice, factori de stil de viață și obiceiuri alimentare.
- Evaluarea importanței rigidității arteriale ca instrument de screening pentru afectarea vasculară și prevenția cardiovasculară la adulții cu obezitate.
- Evaluarea relației dintre biomarkerii metabolici TMAO și resistină, obezitate și markerii de ateroscleroză subclinică.
- Analiza efectelor dietelor hipocalorice și izocalorice cu distribuții diferite ale macronutrienților asupra compoziției corporale și parametrilor antropometrici.
- Evaluarea impactului dietei ketogenice modificate și al alimentației cu restricție alimentară în timp asupra riscului cardiovascular estimat prin scorul QRISK3.

## **2. STUDIUL I: PREDICȚIA RISCULUI DE OBEZITATE ÎN RELAȚIE CU OBICEIURILE ALIMENTARE ȘI PARAMETRII COMPOZIȚIEI CORPORALE**

### **2.1. OBIECTIVELE CERCETĂRII**

Acest studiu urmărește elaborarea unui model predictiv al severității obezității, prin integrarea obiceiurilor alimentare cu indicatorii de adipozitate, utilizând comparativ IMC și procentul de țesut adipos determinat prin analiza bioimpedanței electrice. Scopul este de a evalua contribuția complementară a acestor măsuri ale compoziției corporale în estimarea severității obezității și a profilurilor de risc asociate.

### **2.2. MATERIALE ȘI METODE**

- **Criterii de includere și excludere**

Studiul a fost realizat în cadrul Centrului Medical DRD din Timișoara și a inclus 1,255 de participanți adulți, care s-au prezentat voluntar pentru evaluarea obiceiurilor alimentare și efectuarea unei evaluări nutriționale complete. Au fost incluși persoane cu vârsta peste 18 ani, cu suprapondere sau obezitate, alături de un grup de control normoponderal, pe baza completării unui chestionar detaliat privind stilul de viață, alimentația și istoricul cardiometabolic. Persoanele cu tulburări psihiatrice, cauze secundare de obezitate, tratamente recente pentru scădere ponderală sau afecțiuni care pot influența măsurătorile prin bioimpedanță au fost excluse. Studiul a fost aprobat de Comisia de Etică a Universității de Medicină și Farmacie „Victor Babeș” din Timișoara.

- **Evaluarea clinică**

Fiecare participant a fost supus unei evaluări complexe care a inclus măsurători antropometrice, istoricul medical personal și familial, precum și date sociodemografice și de stil de viață relevante. Au fost analizate comportamentele și preferințele alimentare, cu accent pe structura meselor, calitatea alimentației și aportul de lichide. De asemenea, au fost evaluate aspectele psihocomportamentale și emoționale asociate comportamentului alimentar. Această abordare integrativă a permis o caracterizare detaliată a profilului nutrițional și comportamental al participanților.

- **Evaluarea compoziției corporale prin tehnica bioimpedanței electrice**

Compoziția corporală segmentară a fost evaluată prin bioimpedanță electrică utilizând analizorul TANITA BC-418 MA III, un dispozitiv cu acuratețe comparabilă cu DXA. Evaluarea s-a realizat prin intermediul a opt electrozi, folosind un curent electric de intensitate scăzută. Parametrii analizați au inclus greutatea corporală, rata metabolică bazală, procentul de țesut adipos, masa slabă și nivelul de hidratare. Calcularea automată a ratei metabolice bazale s-a bazat pe datele antropometrice și demografice introduse în sistem.

### **2.3. REZULTATE**

Pentru a compara cu ușurință datele analizate, lotul de studiu a fost împărțit astfel: în funcție de valoare IMC: normoponderal sau grupul de control, supraponderal ( $IMC >25$  și  $<30$   $kg/m^2$ ) și grupul cu obezitate ( $IMC \geq 30$   $kg/m^2$ ) și, independent de valoarea IMC, s-a realizat stratificarea subiecților în funcție de sex, vârstă și gradul de adipozitate determinat prin bioimpedanța electrică.

Modelele bazate pe valoarea IMC și procentul de țesut adipos au evidențiat diferențe semnificative în funcție de vârstă, hidratare și stil de viață. Durata somnului și aportul de apă au

fost superioare la indivizii normoponderali ( $p < 0,001$ ). Grupurile cu exces ponderal au prezentat o predominanță feminină ( $p < 0,001$ ), consum mai mare de alcool și niveluri mai scăzute de activitate fizică ( $p < 0,001$ ), în timp ce comportamentele sedentare au fost mai frecvente în obezitate (până la 88%), evidențiind caracterul complementar al clasificărilor IMC și BFP.

Modelele bazate pe IMC și procentul de țesut adipos au identificat atât predictorii comuni, cât și specifici. Vârsta a crescut riscul de obezitate în modelul IMC cu 8% per an ( $OR = 1,08$ ;  $p = 0,004$ ), iar factorii comportamentali au fost semnificativ asociați cu obezitatea ( $p < 0,001$ ). În modelul bazat pe masa grasă, istoricul familial de diabet ( $OR = 1,66$ ;  $p = 0,046$ ), fumatul ( $OR = 4,97$ ;  $p < 0,001$ ), alcoolul ( $OR = 1,98$ ;  $p = 0,022$ ) și alimentația în fața televizorului ( $OR = 2,28$ ;  $p = 0,006$ ) au fost factori de risc independenți, în timp ce hidratarea a avut un rol protector în ambele modele (IMC:  $OR = 0,84$ ;  $p < 0,001$ ; BFP:  $OR = 0,86$ ;  $p = 0,005$ ).

Compararea performanței predictive a arătat o discriminare superioară a modelului bazat pe IMC (AUC = 0,998; IC 95%: 0,996–0,999; acuratețe=0,983), comparativ cu modelul bazat pe procentul de țesut adipos (AUC=0,975; acuratețe=0,922), indicând că IMC rămâne un instrument robust pentru clasificarea obezității, iar BFP oferă informații complementare relevante pentru evaluarea riscului cardiometabolic.

## 2.4. DISCUȚII

Acest studiu a analizat obezitatea utilizând cadre de clasificare complementare bazate pe IMC și procentul de țesut adipos, evidențiind rolul factorilor modificabili și nemodificabili în determinarea compoziției corporale. În pofida limitărilor cunoscute, IMC și-a demonstrat utilitatea clinică, rămânând un instrument rapid, accesibil și cu o capacitate discriminativă foarte ridicată pentru clasificarea obezității și monitorizarea pe termen lung, în special atunci când este integrat cu evaluarea dietetică și analiza compoziției corporale.

Vârsta a reprezentat un determinant nemodificabil major, fiind identificate diferențe semnificative între grupurile normoponderale și cele cu exces ponderal ( $p < 0,001$ ). Deși vârsta a fost predictor independent al obezității doar în modelul bazat pe IMC, modelul bazat pe procentul de țesut adipos a evidențiat o creștere proporțională a adipozității odată cu înaintarea în vârstă. Analiza prin bioimpedanță electrică, realizată în condiții standardizate de hidratare, a arătat diferențe semnificative între toate categoriile ponderale. Creșterea masei musculare a fost asociată cu o reducere a riscului de obezitate cu 32%, în timp ce rata metabolică bazală a prezentat o asociere pozitivă modestă, dar semnificativă, cu riscul de obezitate ( $OR = 1,01$ ;  $p < 0,001$ ).

Inactivitatea fizică și comportamentele sedentare au fost puternic asociate cu creșterea adipozității în ambele modele ( $p < 0,001$ ), statusul sedentar fiind identificat ca predictor al excesului de adipozitate în modelul bazat pe BFP. Factorii psiho-emoționali au avut o contribuție importantă, predominant în modelul IMC, în timp ce alimentația hedonică a reprezentat principalul predictor emoțional în modelul bazat pe adipozitate, subliniind mecanisme comportamentale distincte surprinse de cele două clasificări.

Analiza pe sexe a evidențiat o prevalență mai mare a obezității la femei (până la 79% în suprapondere și 68% în obezitate în modelul IMC;  $p < 0,001$ ), fără ca sexul să fie predictor independent în analizele multivariate. Menopauza s-a asociat cu obezitatea doar în modelul IMC, iar durata somnului a diferit semnificativ între categoriile ponderale ( $p < 0,001$ ).

Ambele modele, bazate pe IMC și procentul de țesut adipos, au identificat factori de risc comuni și specifici, susținând utilizarea lor complementară. Modelul IMC a prezentat o capacitate aproape perfectă de discriminare (acuratețe=0,983; sensibilitate=0,982; specificitate=0,985), în timp ce modelul BFP a adus informații suplimentare privind comportamentele alimentare, subliniind valoarea integrării compoziției corporale în evaluarea obezității.

## 2.5. CONCLUZII

Clasificarea IMC a demonstrat o performanță predictivă superioară, reflectată printr-o acuratețe mai mare, precum și prin valori crescute ale specificității și sensibilității. Aceste rezultate indică faptul că, în populația studiată, IMC rămâne o măsură mai fiabilă și mai consistentă pentru identificarea factorilor de risc asociați obezității, comparativ cu modelele bazate pe procentul de țesut adipos.

## 3. STUDIUL II: DEZVOLTAREA UNUI MODEL PREDICTIV INTEGRAT PENTRU RIGIDITATEA ARTERIALĂ ÎN CONTEXTUL OBEZITĂȚII

### 3.1. OBIECTIVELE CERCETĂRII

Studiul are ca obiectiv elaborarea unui cadru predictiv destinat identificării factorilor implicați în disfuncția endotelială la indivizii cu exces de greutate, prin utilizarea evaluării rigidității arteriale ca instrument non-invaziv de screening în prevenția cardiovasculară.

### 3.2. MATERIALE ȘI METODE

- **Criterii de includere și excludere**

Studiul observațional prospectiv a fost realizat în cadrul Centrului Medical DRD din Timișoara, în perioada iunie–decembrie 2023, și a inclus 84 de pacienți adulți consecutivi, cu vârste cuprinse între 18 și 85 de ani, care s-au prezentat pentru evaluare nutrițională și intervenție nutrițională personalizată. Criteriile de includere au fost reprezentate de adulți cu suprapondere sau obezitate, precum și un grup de control normoponderal fără risc metabolic ereditar major, iar criteriile de excludere au constat în: tulburările psihiatrice, tratamentele recente pentru scădere ponderală și obezitatea secundară de cauze medicale, genetice sau medicamentoase. Studiul a fost realizat în conformitate cu Declarația de la Helsinki, cu aprobarea Comisiei de Etică a Universității de Medicină și Farmacie „Victor Babeș” din Timișoara.

- **Evaluarea clinică**

La evaluarea inițială, a fost efectuată o anamneză complexă, orientată pentru identificarea factorilor de risc cardiometabolici, incluzând tiparele alimentare, antecedentele personale de afecțiuni metabolice sau endocrine și istoricul familial relevant la rudele de gradul I. Au fost realizate măsurători antropometrice standardizate pentru determinarea greutateii corporale, IMC, circumferință abdominală, iar factorii de stil de viață au fost definiți conform criteriilor uzuale privind fumatul, activitatea fizică și consumul de alcool.

- **Evaluarea paraclinică**

Evaluarea biochimică a inclus determinarea glicemiei à jeun, colesterolului total, LDL-colesterolului, HDL-colesterolului, trigliceridelor, acidului uric seric, HbA1c, FT4, TSH și a nivelului seric de 25-hidroxivitamină D. De asemenea, insulinorezistența a fost evaluată prin indicii HOMA-IR și indicii TyG, calculat pe baza valorilor glicemiei și trigliceridelor a jeun. Analiza corporală segmentară a fost determinată prin bioimpedanța electrică folosind analizorul TANITA BC-418 MA III. Au fost analizați următoarele variabile: greutatea corporală, rata metabolică bazală, procentul de țesut adipos, masa slabă și statusul de hidratare, parametrii fiind calculați automat pe baza datelor antropometrice și demografice introduse în sistem.

- **Evaluarea rigidității arteriale prin intermediul dispozitivului Mobil-O-Graph**

Rigiditatea arterială a fost evaluată prin metoda oscilometrică utilizând dispozitivul Mobil-O-Graph, care permite determinarea parametrilor hemodinamici periferici și centrali, inclusiv PWV, Alx, MAP, tensiunea arterială centrală și frecvența cardiacă. Măsurătorile au fost realizate

la momentul inițial, anterior intervențiilor nutriționale, în condiții standardizate de repaus și control al factorilor de interferență, asigurând acuratețea și reproductibilitatea determinărilor.

### 3.3. REZULTATE

Participanții au fost clasificați în funcție de IMC în grupul cu normopondere, suprapondere și obezitate, evidențiindu-se diferențe semnificative între grupuri (testul  $\chi^2$ ). Lotul a fost predominant masculin (79,5%), cu o prevalență ridicată a obezității (48,2%) și a comportamentelor cu risc, incluzând consumul zilnic de alcool (83,1%), somnul <7 ore (67,5%), statusul de fumător (67,5%) și sedentarismul (73,5%), toate crescând odată cu IMC.

Parametrii antropometrici, tensionali, markerii de rigiditate arterială (PWV, AIx) și indicatorii metabolici (HbA1c, HOMA-IR, LDL-C, TG, indice TyG) au crescut progresiv de la greutate normală la obezitate, concomitent cu scăderea HDL-C și a vitaminei D ( $p < 0,001$ ), PWV fiind cel mai robust marker al adipozității.

Stratificarea după PWV a evidențiat diferențe majore între participanții cu afectare vasculară (PWV>8) și cei fără, primii fiind mai vârstnici (61 vs. 33 ani,  $p < 0,001$ ), cu adipozitate crescută, insulinorezistență mai severă (HOMA-IR, HbA1c;  $p \leq 0,002$ ), profil lipidic mai nefavorabil și prevalență mai mare a factorilor de risc comportamentali și a diabetului zaharat tip 2 (46% vs. 17%,  $p = 0,004$ ).

Analizele de corelație au demonstrat asocieri puternice între PWV și vârstă ( $p = 0,65$ ), HOMA-IR ( $p = 0,55$ ) și HDL-C ( $p = -0,53$ ) (toate  $p < 0,001$ ), precum și corelații moderate cu IMC ( $p = 0,35$ ,  $p = 0,001$ ). Analizele suplimentare stratificate pe categorii de IMC au evidențiat tipare distincte de interacțiune între rigiditatea arterială, compoziția corporală și markerii metabolici, susținând mecanisme heterogene în funcție de gradul excesului ponderal.

Analiza de regresie liniară multivariată a identificat tensiunea arterială sistolică centrală, tensiunea arterială diastolică, indicele cardiac și alți covariabili ca determinanți independenți ai PWV, modelul final explicând 74,6% din variația PWV ( $R^2$  ajustat=0,746). Analizele de regresie logistică au identificat vârsta, tensiunea arterială diastolică centrală și indicele cardiac drept predictori independenți ai afectării vasculare, explicând 54,1% din variația modelului ( $R^2$  Nagelkerke=0,541). Analiza AUROC a demonstrat o capacitate excelentă de discriminare (AUC=0,875), cu o acuratețe de 84,3%, specificitate de 95,7% și sensibilitate de 70,3%, confirmând robustețea modelului predictiv integrat.

### 3.4. DISCUȚII

Acest studiu a analizat factorii clinici, comportamentali, metabolici și de compoziție corporală asociați rigidității arteriale, evaluată prin PWV, la persoane cu suprapondere și obezitate. Rigiditatea arterială a fost determinată cu ajutorul dispozitivului Mobil-O-Graph, iar un model predictiv a fost elaborat pentru identificarea riscului de afectare vasculară. Evaluarea inițială a inclus parametri antropometrici, stil de viață, analize de laborator și bioimpedanță.

Parametrii de rigiditate arterială au fost semnificativ mai crescuți la persoanele cu obezitate comparativ cu cele normoponderale și supraponderale, PWV prezentând cele mai consistente asocieri. PWV s-a corelat pozitiv cu vârsta ( $p$  puternic;  $p < 0,001$ ), insulinorezistența (HOMA-IR; +0,24 m/s pentru fiecare unitate), circumferința taliei și raportul talie-șold, subliniind rolul central al adipozității viscerale. Statusul de hidratare a fost identificat ca predictor negativ independent al PWV, în timp ce fumatul, durata insuficientă a somnului (<7 ore/noapte; 84% în grupul cu afectare vasculară) și comportamentul sedentar au fost mai frecvente la indivizii cu PWV>8 m/s. Nivelurile crescute de LDL-C și cele scăzute de HDL-C au fost asociate cu valori mai mari ale PWV, HDL-C exercitând un efect vascular protector (-0,05 m/s pentru fiecare unitate de creștere).

Analiza de regresie liniară multivariată a identificat sexul masculin, vârsta, înălțimea, consumul de alcool, statusul de hidratare, HOMA-IR, HDL-C și HbA1c drept determinanți independenți ai PWV. Analiza de regresie logistică a evidențiat vârsta, indicele cardiac și tensiunea arterială diastolică centrală (cDBP) ca predictori independenți ai afectării vasculare, modelul final demonstrând o capacitate excelentă de discriminare (AUC=0,875; acuratețe=84,3%; specificitate=95,7%; sensibilitate=70,3%). În ansamblu, rezultatele susțin rolul major al distribuției centrale a țesutului adipos și al disfuncției metabolice în apariția precoce a rigidității arteriale și subliniază utilitatea integrării evaluării rigidității arteriale în practica clinică pentru aprecierea riscului cardiometabolic la persoanele cu exces ponderal.

### **3.5. CONCLUZII**

Rigiditatea arterială este strâns legată de tulburările metabolice și de compoziție corporală asociate excesului ponderal. La adulții cu obezitate viscerală, creșterea vitezei unde de puls reflectă pierderea progresivă a elasticității arterelor mari și se corelează cu indicatori antropometrici și metabolici. Evaluarea PWV reprezintă un instrument fiabil, non-invaziv, util pentru stratificarea precoce a riscului cardiovascular și pentru susținerea prevenirii personalizate a complicațiilor vasculare asociate obezității.

## **4. STUDIUL III: TMAO ȘI REZISTINA ÎN OBEZITATE: PREDICTORI INDEPENDENȚI ȘI ASOCIERI CU CIMT**

### **4.1. OBIECTIVELE CERCETĂRII**

Acest studiu observațional transversal are rolul de a investiga determinanții independenți ai nivelurilor circulante de TMAO și rezistinei la persoanele cu obezitate și analizează asocierile acestora cu grosimea intimă-medie carotidiană, parametrii metabolici și markerii derivați din bioimpedanță. De asemenea, studiul explorează contribuția acestor biomarkeri la disfuncția vasculară asociată obezității și la ateroscleroza subclinică.

### **4.2. MATERIALE ȘI METODE**

- **Criterii de includere și excludere**

În perioada octombrie 2023 și iunie 2024, acest studiu observațional transversal a fost desfășurat în cadrul Centrului DRD din Timișoara și a inclus 60 de adulți, femei și bărbați, cu o vârstă medie de  $37,3 \pm 14,8$  ani. Au fost incluși participanți cu supraponderă sau obezitate care au solicitat intervenție nutrițională personalizată, precum și un grup de control normoponderal. Criteriile de includere și excludere au fost concepute pentru a reduce factorii de confuzie, în special tiparele alimentare, intervențiile recente de scădere ponderală, tratamentele farmacologice și afecțiunile cunoscute a influența nivelurile circulante de TMAO și rezistină, asigurând astfel o populație de studiu bine caracterizată din punct de vedere clinic și metabolic.

- **Evaluarea statusului nutrițional și a compoziției corporale**

Fiecare participant a beneficiat de o evaluare clinică detaliată, incluzând anamneza metabolică și cardiovasculară, cu accent pe antecedentele personale patologice și istoricul familial relevant. Statusul nutrițional a fost evaluat prin analiză antropometrică și prin determinarea compoziției corporale utilizând bioimpedanța electrică, cu ajutorul analizorului TANITA Body Composition Analyzer BC-418 MA III (T5896, Tokyo, Japan).

- **Investigații de laborator**

Probele de sânge au fost recoltate într-un laborator acreditat, în decurs de maximum o săptămână de la consultația inițială, în intervalul 7:30–8:30 a.m., după un repaus alimentar de

minimum 12 ore. Nivelurile serice de TMAO au fost determinate prin cromatografie lichidă cu spectrometrie de masă și clasificate ca normale ( $<270 \mu\text{g/L}$ ), în limite ( $\geq 270$  și  $<380 \mu\text{g/L}$ ) sau crescute ( $\geq 380 \mu\text{g/L}$ ). Rezistina a fost determinată, utilizând intervale de referință specifice sexului: 3,3–11,7 ng/mL pentru bărbați și 3,7–13,6 ng/mL pentru femei. În plus au fost determinate: vitamina D, ALT, AST, glicemia à jeun, HbA1c, HOMA-IR, profilul lipidic (colesterol total, trigliceride, HDL-C, LDL-C), acidului uric și funcția tiroidiană (FT4, TSH).

- **Determinarea grosimii intimă-medie carotidiană (CIMT)**

CIMT a fost evaluată prin ecografie utilizând sistemul Aixplorer MACH 30, cu ajutorul unui sonograf certificat. Examinarea s-a realizat în condiții standardizate, cu participantul în decubit dorsal și gâtul ușor extins, folosind transductoare adecvate caracteristicilor anatomice cervicale. Imaginile au fost achiziționate în telediastolă, sincronizate electrocardiografic, pentru a reduce variabilitatea măsurătorilor. Pentru fiecare participant s-au efectuat șase determinări (trei pentru fiecare segment anatomic), la nivelul peretelui posterior al arterei carotide comune, la 1–2 cm sub bulb, iar valoarea medie a fost utilizată în analiza finală. Determinarea CIMT a fost realizată automat de software-ul integrat, asigurând acuratețe și reproductibilitate ridicate ale evaluării statusului vascular.

### 4.3. REZULTATE

Atât rezistina serică, cât și TMAO au crescut progresiv odată cu IMC, TMAO crescând de la o mediană de 122,00 la indivizii normoponderali la 254,00 în obezitatea de grad III ( $p<0,001$ ). CIMT bilaterală a crescut proporțional cu excesul ponderal ( $p<0,001$ ). Obezitatea severă s-a asociat cu valori mai mari ale glicemiei à jeun (114,00 vs. 80,00 mg/dL), colesterolului total, LDL-C, AST, precum și cu niveluri mai scăzute de HDL-C ( $p=0,01$ ) și vitamina D (toate  $p<0,001$ ), fără diferențe semnificative pentru trigliceride, acid uric, TSH sau FT4.

Analiza pe grupe de vârstă a evidențiat creșteri ale CIMT (stânga  $p=0,01$ ; dreapta  $p=0,02$ ), TMAO ( $p=0,02$ ) și IMC ( $p=0,04$ ) odată cu înaintarea în vârstă, fără variații semnificative ale rezistinei ( $p=0,63$ ). Diferențele între sexe au fost limitate la compoziția corporală și RMB (1568,00 la femei vs. 2193,00 la bărbați;  $p<0,001$ ), fără diferențe pentru CIMT, TMAO sau rezistină. Activitatea fizică redusă s-a asociat cu valori mai mari ale TMAO ( $p=0,001$ ) și rezistinei ( $p=0,02$ ), iar durată scurtă a somnului cu rezistina crescută ( $p=0,04$ ). TMAO s-a corelat cu istoricul familial de obezitate ( $p=0,03$ ) și diabet ( $p=0,01$ ), iar rezistina cu istoricul familial de diabet ( $p=0,04$ ).

TMAO a prezentat corelații pozitive moderate cu IMC ( $p=0,508$ ), WHR ( $p=0,463$ ), HbA1c ( $p=0,442$ ), HOMA-IR ( $p=0,461$ ), ALT ( $p=0,56$ ), LDL-C ( $p=0,428$ ) și colesterol total ( $p=0,499$ ) (toate  $p<0,001$ ), cele mai puternice asocieri fiind cu CIMT bilateral ( $p=0,674$ – $0,680$ ;  $p<0,001$ ). Rezistina s-a corelat pozitiv cu CIMT ( $r=0,317$ – $0,336$ ).

Regresia multivariată a identificat CIMT dreapta, masa adiposă de trunchi, circumferința taliei și fumatul ca predictori independenți ai TMAO ( $R^2$  ajustat=0,483). Modelul logistic bazat pe TMAO a prezentat performanță excelentă în evaluarea riscului cardiometabolic ( $\text{AUC}=0,880$ ; acuratețe=91,7%; specificitate=97,8%; sensibilitate=71,4%), cu contribuții semnificative ale colesterolului total ( $\text{OR}=1,03$ ), AST ( $\text{OR}=1,10$ ) și FT4 ( $\text{OR}=0,72$ ). Pentru rezistină, determinanții independenți au fost CIMT stânga, WHR, colesterolul total și LDL-C ( $R^2$  ajustat=0,443).

Analiza interacțiunii dintre TMAO și rezistină a arătat că atât TMAO ( $\text{OR}=1,02$ ;  $p=0,003$ ), cât și rezistina ( $\text{OR}=1,93$ ;  $p=0,012$ ), precum și termenul lor de interacțiune ( $p=0,010$ ), contribuie semnificativ la riscul de obezitate (Nagelkerke  $R^2=0,321$ ). Un tipar similar a fost observat pentru insulinorezistență (Nagelkerke  $R^2=0,365$ ), susținând rolul interdependent al celor doi biomarkeri în disfuncția cardiometabolică asociată obezității.



#### 4.4. DISCUȚII

Studiul a analizat relațiile dintre TMAO și rezistină cu parametrii metabolici, comportamentali și demografici, precum și cu markerii de risc cardiovascular. Nu au fost identificate diferențe semnificative între sexe pentru TMAO sau rezistină, însă valori mai crescute ale ambilor biomarkeri au fost observate la participanții cu istoric familial de obezitate, diabet sau boli cardiovasculare. Durata redusă a somnului s-a asociat cu niveluri mai mari de rezistină, iar fumatul nu a influențat semnificativ concentrațiile acestora. Au fost evidențiate corelații puternice și semnificative între TMAO și CIMT bilaterală, indicând o asociere cu ateroscleroza subclinică. CIMT dreapta a fost identificată ca determinant independent al TMAO, iar rezistina s-a corelat pozitiv cu CIMT, în special pe partea stângă. TMAO a prezentat asocieri moderate cu IMC, circumferința taliei, masa adiposă centrală, HOMA-IR și HbA1c, precum și cu CT și LDL-C, subliniind relevanța sa metabolică și cardiovasculară.

Modelele multivariate au arătat că TMAO este determinat în principal de masa adiposă centrală, CIMT, circumferința taliei și fumat, iar atât TMAO, cât și CIMT cresc odată cu vârsta. Analiza interacțiunii dintre TMAO și rezistină a evidențiat un efect sinergic asupra riscului de obezitate și insulinorezistență, sugerând că evaluarea concomitentă a acestora îmbunătățește stratificarea riscului cardiometabolic.

Deși rezultatele susțin rolul acestor biomarkeri în complicațiile cardiometabolice asociate obezității, limitările studiului, dimensiunea redusă a eșantionului și designul transversal, impun prudență în interpretare și necesitatea unor studii longitudinale pentru validare.

#### 4.5. CONCLUZII

Acest studiu evidențiază rolul TMAO și al rezistinei ca biomarkeri-cheie în disfuncția cardiometabolică asociată obezității. TMAO s-a asociat puternic cu adipozitatea centrală și CIMT, în timp ce rezistina a fost corelată cu dislipidemia, și remodelarea vasculară. Interacțiunea dintre cei doi biomarkeri sugerează un efect combinat asupra insulinorezistenței și riscului cardiovascular, subliniind utilitatea lor în intervențiile precoce în rândul acestor pacienți.

### 5. STUDIUL IV: RESTRICȚIA CALORICĂ VERSUS DIETELE IZOCALORICE: ROLUL DISTRIBUȚIEI MACRONUTRIENȚILOR ASUPRA COMPOZIȚIEI CORPORALE LA FEMEILE CU OBEZITATE

#### 5.1. OBIECTIVELE CERCETĂRII

Studiul prospectiv a avut scopul de a analiza efectele dietelor hipocalorice și izocalorice, cu distribuții diferite ale macronutrienților, asupra compoziției corporale la femeile cu obezitate, într-un program de scădere ponderală de 12 săptămâni, utilizând tehnica bioimpedanței electrice.

#### 5.2. MATERIALE ȘI METODE

- **Criterii de includere și excludere**

Această cercetare a fost desfășurată în cadrul Centrului DRD din Timișoara, în perioada septembrie 2021-martie 2024, și a inclus 150 de femei cu suprapondere și diferite grade de obezitate, cu vârsta medie de  $37,67 \pm 13,27$  ani, care au participat voluntar la un program de intervenție nutrițională pentru scădere ponderală. Au fost incluse participante adulte care au urmat integral programul dietetic și au efectuat toate cele trei evaluări nutriționale. Criteriile de excludere au constat: obezitatea secundară, sarcină sau alăptare, intervenții recente pentru

scădere ponderală, consum zilnic de alcool și diabet zaharat tratat cu insulină sau sulfoniluree. Studiul a fost realizat în conformitate cu Declarația de la Helsinki, fiind aprobat de Comisia de Etică a UMF „Victor Babeș” Timișoara (nr. 69/03.10.2022).

- **Protocolul intervenției nutriționale**

După evaluarea medicală și nutrițională inițială, fiecărei participante i-a fost prescris un program dietetic individualizat de 12 săptămâni, elaborat de un nutriționist clinician certificat. Aportul energetic și distribuția macronutrienților au fost adaptate în funcție de rata metabolică bazală, coeficientul de activitate fizică și obiectivele individuale, respectând principiile fiecărui tip de dietă. Toate intervențiile au inclus trei mese principale și două gustări zilnice, alături de recomandări standardizate de stil de viață ( $\geq 2,5$  L/zi lichide non-calorice, cafea neîndulcită, evitarea alimentelor neincluse în program). Aderența a fost monitorizată zilnic printr-o platformă online, iar evaluările prin bioimpedanță au fost realizate la 6 și 12 săptămâni. Alegerea dietei a fost realizată în mod colaborativ (medic–nutriționist–participant) după evaluarea inițială.

Dietele hipocalorice au inclus dieta cu aport energetic redus moderat (LED), cu un deficit de 500–750 kcal/zi (800–1.200 kcal/zi; 45–55% carbohidrați, 15–25% proteine, 25–35% lipide), și dieta cu aport energetic foarte redus (VLED), cu 400–800 kcal/zi. VLED a constatat exclusiv în alimente proaspăt preparate, lichide și semisolide, a asigurat un aport minim de 40 g proteine/zi și a inclus suplimentare cu 10 g fibre/zi pentru prevenirea constipației.

Dietele izocalorice cu distribuție prestabilită a macronutrienților au inclus dieta cu aport redus de glucide (LCD), cu limitarea la 11–25% din aportul energetic ( $\leq 130$  g/zi), compensați prin creșterea aportului de lipide, cu menținerea aportului proteic. Dieta hiperproteică (HPD) a furnizat aproximativ 1,8 g proteine/kg/zi (40% proteine, 30% carbohidrați, 30% lipide), fără restricție calorică. Dieta ketogenică (KD) a limitat carbohidrații la  $\leq 10\%$  din aportul energetic total ( $< 50$  g/zi), aplicând modelul ketogenic clasic, cu aport crescut de lipide și aport proteic moderat, în regim izocaloric. Dietele izocalorice fără distribuție prestabilită a macronutrienților au inclus alimentarea cu restricție de timp (TRE/IF), în care aportul caloric total nu a fost restricționat, dar consumul alimentar a fost limitat la o fereastră alimentară de 4–10 ore, individualizată, cu post în restul intervalului și accent pe hidratare adecvată.

În toate protocoalele izocalorice, modificările au vizat exclusiv componenta calitativă a dietei, respectiv proporția macronutrienților, fără restricționarea aportului energetic total, care a fost ajustat conform particularităților fiecărui tip de dietă.

### 5.3. REZULTATE

Analizele inițiale nu au evidențiat diferențe semnificative între grupurile dietetice pentru majoritatea variabilelor clinice, metabolice, demografice și de stil de viață, indicând o bună comparabilitate la momentul inițial. Singura diferență semnificativă a fost observată pentru HDL-C ( $p=0,01$ ), cu valori mai scăzute în grupul LCD comparativ cu IF ( $p=0,05$ ), VLED ( $p=0,03$ ) și HPD ( $p=0,03$ ).

Toate intervențiile dietetice au determinat reduceri semnificative ale greutății corporale, IMC, CA și WHR pe parcursul celor 12 săptămâni (toate  $p<0,001$ ). Modelele mixte liniare au evidențiat o scădere medie în greutate de 5,29 kg la 6 săptămâni și 10,88 kg la 12 săptămâni ( $p<0,001$ ). Dietele KD, LCD și HPD au fost asociate cu scăderi ponderale mai mari comparativ cu LED la 12 săptămâni ( $p\leq 0,044$ ), în timp ce IF și VLED au prezentat reduceri semnificativ mai mici ( $p<0,001$ ). Tendințe similare au fost observate pentru IMC ( $-3,83$  kg/m<sup>2</sup> la 12 săptămâni,  $p<0,001$ ) și circumferința taliei ( $-8,74$  cm la 12 săptămâni,  $p<0,001$ ), cu efecte superioare pentru KD și LCD.

Analiza prin bioimpedanță a evidențiat reduceri semnificative ale masei adipoase totale și tronculare în toate grupurile ( $p<0,001$ ), cu cele mai mari scăderi în grupurile HPD și LCD la

12 săptămâni ( $p \leq 0,01$ ). Masa musculară a crescut semnificativ în grupurile LED, KD, LCD și în special HPD (+2,73% la 12 săptămâni,  $p < 0,001$ ). Procentul de apă corporală a crescut în majoritatea dietelor, HPD prezentând cel mai consistent efect pozitiv ( $p \leq 0,046$ ), în timp ce IF și VLED au fost asociate cu modificări nefavorabile. RMB a scăzut semnificativ în toate grupurile (-105,81 kcal/zi la 12 săptămâni,  $p < 0,001$ ), cu o atenuare a reducerii în grupul IF la 12 săptămâni ( $p = 0,035$ ).

În ansamblu, deși toate strategiile dietetice au îmbunătățit parametrii antropometrici și ai compoziției corporale, KD, LCD și HPD au demonstrat efecte superioare asupra scăderii ponderale, reducerii masei adipoase și prezervării masei musculare, în timp ce IF și VLED s-au asociat cu eficiență mai redusă și pierderi mai mari de masă slabă, subliniind importanța distribuției macronutrienților dincolo de simpla restricție calorică.

#### 5.4. DISCUȚII

În acest studiu au fost comparate strategiile dietetice hipocalorice și izocalorice la femeile cu suprapondere și obezitate, cu accent pe rezultatele antropometrice și parametrii compoziției corporale evaluați prin bioimpedanță. LED a determinat reduceri semnificative ale greutateii corporale, IMC, circumferinței taliei, raportului talie–șold, masei adipoase totale și adipozității centrale (toate  $p < 0,001$ ), asociate cu o creștere a masei musculare la finalul intervenției ( $p < 0,001$ ). Totuși, comparativ cu dietele izocalorice cu distribuție specifică a macronutrienților, LED s-a asociat cu o scădere mai accentuată a ratei metabolice bazale și cu instalarea mai precoce a platoului ponderal, sugerând o eficacitate redusă pe termen mai lung.

VLED au prezentat rezultate net inferioare. Scăderea ponderală a fost semnificativ mai mică la 12 săptămâni (+4,69 kg față de LED), reducerea IMC a fost modestă (-1,67 kg/m<sup>2</sup>). Reducerea masei adipoase a fost minimă ( $p = 0,04$ ), masa musculară și statusul de hidratare nu au înregistrat modificări semnificative, iar analizele de interacțiune timp–dietă au evidențiat reduceri mai mici ale masei adipoase totale și centrale la 6 și 12 săptămâni, confirmând eficacitatea limitată a restricției calorice severe.

Dintre dietele izocalorice, cele cu distribuție prestabilită a macronutrienților au fost cele mai eficiente. LCD a indus reduceri precoce și semnificative ale circumferinței taliei (-2,10 cm la 6 săptămâni; -4,03 cm la 12 săptămâni), WHR (-0,38) și adipozității totale și centrale, depășind LED și VLED. KD a determinat o scădere ponderală susținută, reducerea WHR (-0,36), a masei adipoase (-5%), cu prezervarea masei fără grăsime și creșterea masei musculare ( $p < 0,001$ ). HPD a avut cel mai favorabil impact asupra compoziției corporale, cu cele mai mari reduceri ale masei adipoase și cea mai mare creștere a masei musculare (~6%), asociată cu o îmbunătățire superioară a statusului de hidratare (+2,68%).

TRE, singura intervenție izocalorică fără control al distribuției macronutrienților, a prezentat o eficacitate limitată. Comparativ cu LED și dietele izocalorice cu macronutrienți definiți, TRE s-a asociat cu reduceri mai mici ale greutateii corporale și IMC la 12 săptămâni, creșteri ale circumferinței taliei și lipsa unor îmbunătățiri semnificative ale parametrilor de bioimpedanță. Totuși, scăderea mai redusă a ratei metabolice bazale (+35,95 kcal/zi) sugerează o posibilă prezervare metabolică, în ciuda rezultatelor antropometrice modeste.

În ansamblu, rezultatele indică faptul că dietele izocalorice cu distribuție structurată a macronutrienților, în special HPD, KD și LCD, au fost superioare restricției calorice simple, determinând o reducere mai accentuată a masei adipoase, o mai bună prezervare sau creștere a masei musculare, îmbunătățirea statusului de hidratare și o scădere ponderală mai sustenabilă. În contrast, VLED și TRE s-au dovedit mai puțin eficiente, subliniind rolul esențial al distribuției macronutrienților, dincolo de deficitul energetic, în optimizarea compoziției corporale la femeile cu obezitate.

## 5.5. CONCLUZII

În concluzie, rezultatele indică faptul că dietele izocalorice cu distribuție adaptată a macronutrienților sunt superioare restricției calorice severe în reducerea adipozității, îmbunătățirea compoziției corporale și preservarea masei slabe. KD și LED au fost cele mai eficiente în reducerea adipozității centrale, în timp ce TRE și VLED au avut efecte limitate. Aceste date susțin utilizarea dietelor izocalorice echilibrate ca strategie mai sustenabilă în managementul obezității.

## 6. STUDIUL V: DIETA KETOGENICĂ ȘI ALIMENTAȚIA CU RESTRICȚIE ÎN TIMP: EFECTELE ASUPRA SCORULUI QRISK ÎN OBEZITATE

### 6.1. OBIECTIVELE CERCETĂRII

Acest studiu intervențional nerandomizat își propune să evalueze, pe parcursul a 12 săptămâni, impactul unei diete ketogenice modificate și al alimentației cu restricție în timp asupra riscului cardiovascular estimat prin scorul QRISK3 la adulții cu exces ponderal.

### 6.2. MATERIALE ȘI METODE

- **Criterii de includere și excludere**

Acest studiu intervențional non-randomizat (iulie 2022–aprilie 2024) a inclus 49 de adulți cu suprapondere sau obezitate (26 în grupul TRE, 23 în grupul KD; vârsta medie  $35,2 \pm 11,2$  ani), care au urmat o intervenție dietetică supravegheată pe durata a 12 săptămâni. Evaluările clinice și nutriționale, inclusiv calculul scorului QRISK3, au fost efectuate la momentul inițial și la finalul intervenției, fără raportarea unor evenimente adverse. Studiul a fost aprobat din punct de vedere etic, iar criteriile de includere au impus  $IMC > 25 \text{ kg/m}^2$ , complianță completă și consimțământ informat, fiind excluși factorii majori de confuzie medicali, farmacologici, endocrini sau legați de stilul de viață.

- **Estimarea scorului QRISK3 și evaluarea riscului cardiovascular**

Scorul QRISK3 a fost utilizat pentru estimarea riscului cardiovascular la 10 ani, fiind calculat la momentul inițial și după 12 săptămâni de intervenție nutrițională, pentru a evalua modificările riscului cardiovascular. Calculul s-a realizat prin platforma oficială QRISK3, integrând variabile demografice, antropometrice, clinice și biochimice relevante, conform pragurilor clinice validate, în vederea unei evaluări individualizate a riscului și a impactului intervenției.

- **Protocolul intervențiilor nutriționale**

Pe baza evaluării clinice și nutriționale inițiale, participanții au urmat timp de 12 săptămâni un protocol dietetic individualizat, cu aport caloric și distribuție a macronutrienților adaptate BMR și nivelului de activitate fizică. Intervențiile au inclus fie un regim izocaloric fără distribuție prestabilită a macronutrienților (TRE, cu fereastră alimentară de 4–10 ore), fie un regim izocaloric cu distribuție a macronutrienților, ketogenic, caracterizat prin aport foarte scăzut de carbohidrați ( $< 10\%$ ), bogat în grăsimi (60%) și proteine (30%). Aderența a fost monitorizată zilnic printr-o platformă online, iar ajustările au fost realizate în cadrul vizitelor periodice de urmărire. Aportul caloric a fost individualizat în funcție de necesarul energetic estimat cu monitorizarea continuă a complianței pe durata celor 12 săptămâni.

### 6.3. REZULTATE

Inițial, grupurile KD și TRE au fost comparabile din punct de vedere al vârstei, profilului lipidic, și scorului QRISK3 ( $p > 0,05$ ), deși grupul KD a prezentat valori mai mari pentru IMC

( $p=0,02$ ), WHR ( $p=0,04$ ) și CA ( $p=0,04$ ). Evaluarea longitudinală a arătat reduceri semnificativ mai mari ale parametrilor antropometrici în grupul KD comparativ cu TRE (IMC, WHR și WC; toate  $p<0,001$ ). Controlul glicemic s-a îmbunătățit în ambele grupuri, însă scăderea HbA1c a fost mult mai pronunțată în KD ( $-8,33\%$  vs.  $-1,58\%$ ;  $p<0,001$ ). De asemenea, reducerea tensiunii arteriale sistolice a fost mai importantă în KD ( $-8,97\%$  vs.  $-1,42\%$ ).

Riscul cardiovascular estimat prin QRISK3 a scăzut semnificativ în ambele intervenții, cu o reducere substanțial superioară în grupul KD ( $-38,98\%$  vs.  $-2,16\%$ ;  $p<0,001$ ), în paralel cu o scădere mai mare a riscului relativ ( $-26,76\%$  vs.  $-1,61\%$ ;  $p<0,001$ ). Analiza profilului lipidic a evidențiat reduceri mai importante ale colesterolului total ( $-18,03\%$ ), creșteri semnificative ale HDL-C ( $+12,73\%$ ) și o scădere accentuată a raportului TC/HDL-C ( $-25,74\%$ ) în grupul KD comparativ cu TRE (toate  $p<0,001$ ). Analiza puterii statistice a confirmat o putere adecvată pentru detectarea diferențelor între grupuri pentru IMC (0,804), CA (0,911) și CT (0,901), susținând robustețea principalelor rezultate. În ansamblu, dieta ketogenică a demonstrat o eficacitate superioară față de time-restricted eating în ameliorarea parametrilor antropometrici, metabolici și a riscului cardiovascular global.

#### 6.4. DISCUȚII

Obezitatea reprezintă un factor major de risc cardiovascular, asociat cu inflamație cronică, disfuncție endotelială și îmbătrânire vasculară accelerată, iar stratificarea precoce a riscului este esențială. QRISK3 este un instrument validat care oferă o estimare superioară a riscului cardiovascular la persoanele cu exces ponderal, integrând IMC, tensiunea arterială și parametrii metabolici, fiind mai precis decât modelele clasice utilizate anterior. Utilizarea acestui scor în studiul de față este justificată de sensibilitatea sa la modificări induse de intervențiile nutriționale, chiar pe termen scurt.

În cadrul cercetării noastre, atât KD, cât și TRE au determinat scădere ponderală și îmbunătățiri ale profilului cardiometabolic, însă magnitudinea efectelor a diferit semnificativ între intervenții. KD s-a asociat cu reduceri mai consistente ale riscului cardiovascular relativ, reflectate prin scăderea raportului TC/HDL-C, creșterea semnificativă a HDL-C și o tendință mai accentuată de reducere a scorului QRISK3 și a tensiunii arteriale sistolice. În contrast, TRE a indus modificări mai modeste, în principal prin mecanisme circadiene și hormonale, fără schimbări majore ale distribuției macronutrienților.

Deși unele diferențe între grupuri nu au atins pragul convențional de semnificație statistică, direcția și amplitudinea modificărilor observate sunt concordante cu mecanismele fiziologice descrise în literatura de specialitate și sugerează relevanță clinică. Analizele post-hoc de putere statistică și dimensiunea efectului susțin importanța practică a rezultatelor, în special pentru KD. Astfel, datele obținute indică faptul că dieta ketogenică poate oferi beneficii cardiovasculare suplimentare pe termen scurt la persoanele cu obezitate, în timp ce eficacitatea și siguranța pe termen lung a TRE necesită investigații suplimentare în studii mai ample și cu durată extinsă.

#### 6.5. CONCLUZII

Studiul arată că atât TRE, cât și KD determină îmbunătățiri pe termen scurt ale compoziției corporale și ale markerilor de risc cardiovascular la persoanele cu obezitate. Deși ambele intervenții au redus greutatea corporală și circumferința taliei, KD a avut efecte mai pronunțate asupra profilului lipidic, controlului glicemic și tensiunii arteriale, cu scăderi corespunzătoare ale scorului QRISK3, mai ales la participanții cu risc metabolic inițial crescut. Având în vedere dimensiunea redusă a eșantionului și durata scurtă a urmăririi, rezultatele trebuie interpretate cu prudență și susțin necesitatea unor studii ample, pe termen lung, pentru a evalua sustenabilitatea, aderența și implicațiile clinice ale acestor strategii nutriționale.

## CONCLUZII FINALE

### 1. Predicția riscului obezității

IMC a avut o capacitate predictivă superioară față de procentul de țesut adipos în identificarea obezității și a factorilor de risc asociați. Vârsta și determinanții psihosociali au contribuit semnificativ în modelul bazat pe IMC, confirmând utilitatea sa clinică.

### 2. Model integrat pentru rigiditatea arterială

Rigiditatea arterială, în special PWV, s-a corelat puternic cu adipozitatea centrală, insulinoresistența și factorii de stil de viață. Evaluarea PWV reprezintă o metodă non-invazivă relevantă pentru detectarea precoce a riscului cardiovascular în obezitate.

### 3. TMAO și rezistina în riscul cardiovascular

TMAO s-a asociat semnificativ cu CIMT, adipozitatea abdominală și insulinoresistența, iar rezistina cu markerii de ateroscleroză subclinică și metabolismul lipidic. Evaluarea simultană a celor doi biomarkeri îmbunătățește stratificarea riscului cardiometabolic.

### 4. Restricție calorică versus diete izocalorice

Dietele izocalorice cu distribuție controlată a macronutrienților au fost mai eficiente decât restricția calorică în reducerea adipozității centrale și optimizarea compoziției corporale. KD și LCD au redus grăsimea tronculară, iar HPD a favorizat menținerea masei musculare.

### 5. Dieta ketogenică vs. alimentația cu timp restricționat în estimarea riscului cardiovascular prin scorul QRISK

Atât KD, cât și TRE au redus greutatea și riscul cardiovascular estimat prin QRISK3. KD a indus însă îmbunătățiri mai mari ale profilului lipidic, tensiunii arteriale și markerilor glicemici, mai ales la pacienții cu risc inițial crescut.

Această teză demonstrează impactul semnificativ al intervenției nutriționale asupra parametrilor metabolici, compoziției corporale și riscului cardiometabolic la persoanele cu obezitate. Rezultatele evidențiază valoarea evaluării integrate a IMC, adipozității centrale, markerilor de rigiditate arterială și biomarkerilor metabolici emergenți, precum TMAO și rezistina, în identificarea precoce a riscului cardiovascular. Intervențiile nutriționale personalizate, în special dietele izocalorice cu distribuție controlată a macronutrienților au demonstrat beneficii superioare asupra compoziției corporale și reducerii riscului cardiometabolic estimat. În ansamblu, datele susțin rolul esențial al terapiei medicale nutriționale ca instrument terapeutic central în managementul obezității și în prevenția complicațiilor cardiometabolice asociate.