

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo deste documento será disponibilizado somente a partir de 11/02/2028.



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA

Luís Eduardo Sormani

Efeitos do fruto de *Citrus bergamia* nas complicações
sistêmicas e alterações musculares em modelo
experimental de síndrome metabólica.

Dissertação apresentada à
Faculdade de Medicina,
Universidade Estadual Paulista
“Júlio de Mesquita Filho”,
Câmpus de Botucatu, para
obtenção do título de Mestre em
Patologia

Orientadora: Profa. Dra. Camila Renata Corrêa.

Botucatu
2026

Luís Eduardo Sormani

Efeitos do fruto de *Citrus bergamia* nas
complicações sistêmicas e alterações musculares em
modelo experimental de síndrome metabólica.

Dissertação apresentada à
Faculdade de Medicina,
Universidade Estadual Paulista
“Júlio de Mesquita Filho”,
Câmpus de Botucatu, para
obtenção do título de Mestre em
Patologia.

Orientadora: Profa. Dra. Camila Renata Corrêa

Botucatu
2026

S714e	Sormani, Luis Eduardo Efeitos do fruto de <i>Citrus bergamia</i> nas complicações sistêmicas e alterações musculares em modelo experimental de síndrome metabólica. / Luis Eduardo Sormani. -- Botucatu, 2026 69 p. : il., tabs., fotos Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista (UNESP), Faculdade de Medicina, Botucatu Orientadora: Camila Renata Corrêa 1. Obesidade. 2. Síndrome Metabólica. 3. Músculo Esquelético. 4. Ácidos graxos. 5. Compostos bioativos. I. Título.
-------	---

Sistema de geração automática de fichas catalográficas da Unesp. Dados fornecidos pelo autor(a).

ATA DA DEFESA PÚBLICA DA DISSERTAÇÃO DE MESTRADO DE LUÍS EDUARDO SORMANI, DISCENTE DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PATOLOGIA, DA FACULDADE DE MEDICINA - CÂMPUS DE BOTUCATU.

Aos 11 de fevereiro de 2026, às 9h, no(a) Anfiteatro Cicogna, UNIPEX, realizou-se a defesa de DISSERTAÇÃO DE MESTRADO de LUÍS EDUARDO SORMANI, intitulada "Efeitos do fruto de *Citrus bergamia* nas complicações sistêmicas e alterações musculares em modelo experimental de síndrome metabólica.". A Comissão Examinadora foi constituída pelos seguintes membros: Profa. Dra. CAMILA RENATA CORREA CAMACHO (Orientador(a) - Participação Presencial) do(a) Departamento UNIPEX / UNESP / Câmpus de Botucatu - FMB, Prof. Dr. ÉDER ANDERSON RODRIGUES (Participação Presencial) do(a) Departamento de Clínica Médica / FM/Botucatu - Unesp, Profa. Dra. MARIANE RÓVERO COSTA (Participação Presencial) do(a) Departamento de Nutrição / Centro Universitário Sagrado Coração. Após a exposição pelo mestrando e arguição pelos membros da Comissão Examinadora que participaram do ato, de forma presencial e/ou virtual, o discente recebeu o conceito final: Aprovado. Nada mais havendo, foi lavrada a presente ata, que após lida e aprovada, foi assinada pelo(a) Presidente(a) da Comissão Examinadora.

Camila Renata Correa Camacho

Profa. Dra. CAMILA RENATA CORREA CAMACHO

Dedicatória

Dedico este trabalho a toda a minha família, em especial ao meu pai, Eduardo Sormani, e à minha mãe, Vanessa Florêncio Sormani. Vocês dois fizeram o possível e o impossível pela formação de seus filhos e, mesmo diante de todas as turbulências e desafios da vida, nunca deixaram faltar nada. Com amor, dedicação e coragem, sempre encontraram uma forma de superar as dificuldades. Amo vocês e dedico este trabalho a vocês.

Aos meus avós, Cristina Maristani Silva Florêncio e Leandro Pereira Florêncio, que trabalharam arduamente por toda a vida para proporcionar o melhor aos filhos e netos. São exemplos de caráter, dignidade e amor ao próximo, inspirando todos que têm o privilégio de conhecê-los. É um prazer imenso compartilhar a vida com vocês, ouvir suas histórias e aprender a cada conversa.

Aos meus avós, Inês Perne Sormani (in memoriam) e Édio Sormani (in memoriam), que, mesmo não tendo tido a oportunidade de convivermos juntos, deixaram um legado de respeito, amor e admiração. Tenho certeza de que, de algum lugar, me acompanham, vigiam e protegem.

Ao meu irmão, Guilherme Florêncio Sormani, que sempre cuidou de mim e me protegeu das adversidades da vida. Compartilhamos experiências, aprendizados e momentos que levarei comigo para todas as situações. Muito do que sou hoje carrego graças a você.

Por fim, dedico este trabalho a todos que, de alguma forma, contribuíram para que eu chegasse até aqui, com palavras, gestos, ensinamentos ou simples presenças. Cada um fez parte desta conquista, que não é apenas minha, mas de todos que caminharam ao meu lado nesta jornada.

Agradecimentos

Agradeço, primeiramente, à Universidade Estadual Paulista (UNESP) e à Faculdade de Medicina, pela oportunidade de realizar este trabalho e pelo ambiente acadêmico que proporciona o desenvolvimento científico e humano de seus alunos.

À Unidade de Pesquisa Experimental (UNIPEX), pela estrutura e suporte técnico fundamental para a execução deste projeto, e aos ratos Wistar, cuja contribuição silenciosa foi essencial para o desenvolvimento desse estudo.

Aos meus colegas e amigos do Laboratório RedOx, por todo o apoio, companheirismo e aprendizado compartilhado ao longo desta jornada. Em especial, agradeço a Jordanna Cruzeiro, Matheus Antônio Filiol Belin, Thiago Luiz Novaga Palacio, Juliana Silva Siqueira e Marina de Paula Salomé dos Santos pela amizade, paciência e disposição em ajudar em todos os momentos. Sem vocês, nada disso teria sido possível.

Ao Professor Guilherme Ribeiro Romualdo, pela colaboração na confecção das lâminas histológicas, pelo auxílio na interpretação dos dados e pelas valiosas sugestões na escrita do artigo.

À Vânia do Amaral Soler, pela organização exemplar, pela prontidão em resolver questões administrativas e pela constante dedicação ao bom funcionamento do programa. Às professoras Márcia Guimarães da Silva e Luciane Alarcão Dias-Melicio, pela competência, responsabilidade e comprometimento na condução do Programa de Pós-Graduação em Patologia, sempre com excelência e dedicação.

Aos professores doutores Éder Anderson Rodrigues, Francis Lopes Pacagnelli e Mariane Róvero, membros das bancas de qualificação e defesa, pelas pertinentes considerações e sugestões que foram fundamentais para o aprimoramento deste trabalho.

Agradeço também à Università Degli Studi di Milano (UNIMI), pela oportunidade de realizar parte deste trabalho no exterior. Em especial aos professores Giancarlo Aldini e Giovanna Baron, pela acolhida calorosa, pela atenção e pelo aprendizado proporcionado. Estendo meus agradecimentos a todos os integrantes do PhanLab,

que me receberam com educação, simpatia e generosidade, especialmente Lavpreet Singh e Sofia Messinese, pela paciência, ajuda constante e pelos inúmeros momentos de alegria e risadas que tornaram essa experiência inesquecível.

Sou profundamente grato ao Instituto Federal de São Paulo – Campus Avaré (IFSP), instituição pública de excelência que me proporcionou uma formação de base sólida e de altíssima qualidade. Agradeço aos professores e amigos que fizeram parte dessa etapa, em especial a Renan Lisboa, com quem compartilhei aprendizado, risadas e momentos valiosos durante o processo de formação.

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), pelo apoio financeiro, concedido por meio do Processo nº 2024/00750-4. Agradeço também o apoio financeiro do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) - 132470/2024-1.

À minha família, meu alicerce em todas as etapas da vida, pelo apoio incondicional, incentivo e amor que sempre me sustentaram e me impulsionaram a seguir em frente, e à minha companheira, Isabela Galende Guidolin, por estar ao meu lado em todos os momentos, oferecendo apoio e cuidado. Sua presença tornou esta caminhada mais leve e significativa.

Um agradecimento especial ao meu cachorro Bernard, que, mesmo sem dizer uma palavra, esteve ao meu lado em todos os momentos, oferecendo amor, companhia e conforto nos dias mais difíceis

Por fim, agradeço de forma muito especial à minha orientadora, Prof.^a Dr.^a Camila Renata Corrêa, por acreditar em meu potencial, por cada ensinamento e por conduzir com maestria o laboratório e seus alunos. Sua dedicação, competência e humanidade são exemplos que levarei para toda a vida.

A todos que, de alguma forma, contribuíram para que este trabalho se tornasse realidade, deixo aqui meu mais sincero muito obrigado.

Epígrafe

“Aquele que tem um porque para viver pode enfrentar quase todos os comos”
– Friedrich Nietzsche

Resumo

Introdução: A obesidade progrediu de uma vantagem evolutiva para uma epidemia global, caracterizando-se como uma condição multifatorial que promove disfunção do tecido adiposo, inflamação crônica e estresse oxidativo. Esse cenário favorece a lipotoxicidade sistêmica, afetando órgãos vitais como o músculo esquelético, o que compromete a homeostase da glicose e conduz à Síndrome Metabólica (SM). Nesse contexto, a *Citrus bergamia* (bergamota), rica em polifenóis, surge como uma estratégia terapêutica promissora. **Objetivo:** Avaliar o potencial terapêutico do fruto de *Citrus bergamia* no combate das complicações sistêmicas e musculares decorrentes da síndrome metabólica em um modelo experimental, investigando seus mecanismos de ação antioxidantes, anti-inflamatórios e metabólicos. **Métodos:** O trabalho foi dividido em duas etapas. A primeira consistiu em uma revisão da literatura abordando a fisiopatologia da obesidade e as propriedades dos compostos bioativos da bergamota. A segunda etapa foi um estudo experimental com ratos Wistar, induzidos à SM por uma dieta rica em açúcar e gordura durante 20 semanas e tratados com suco de bergamota em pó (250 mg/kg) por 10 semanas. Foram avaliados parâmetros sistêmicos e, no músculo esquelético, analisaram-se conteúdo lipídico, inflamação, estresse oxidativo e via de sinalização da insulina. **Resultados:** A revisão literária evidenciou que a bergamota possui potente ação antioxidante e anti-inflamatória, com potencial para combater disfunções metabólicas sistêmicas. No estudo experimental, o tratamento atenuou a adiposidade e a dislipidemia. No tecido muscular, a bergamota reduziu significativamente a lipotoxicidade (acúmulo de triglicerídeos), o estresse oxidativo (redução de MDA e carbonilação de proteínas) através da via NRF-2, e a inflamação (redução de TNF- α e IL-6). Além disso, houve melhora na sensibilidade à insulina, evidenciada pelo aumento da expressão de GLUT-4. **Conclusão:** O fruto de *Citrus bergamia* demonstrou eficácia integrada, atuando tanto na mitigação dos danos sistêmicos descritos na obesidade quanto na reversão específica das complicações musculares decorrentes da síndrome metabólica.

Palavras-chave: Obesidade; Síndrome Metabólica; Músculo Esquelético; Ácidos graxos; compostos bioativos.

Abstract

Introduction: Obesity has evolved from an evolutionary advantage to a global epidemic, characterized as a multifactorial condition that promotes adipose tissue dysfunction, chronic inflammation, and oxidative stress. This scenario favors systemic lipotoxicity, affecting vital organs such as skeletal muscle, which compromises glucose homeostasis and leads to Metabolic Syndrome (MetS). In this context, Citrus bergamia (bergamot), rich in polyphenols, emerges as a promising therapeutic strategy. **Objective:** To evaluate the therapeutic potential of Citrus bergamia fruit in combating systemic and muscular complications resulting from metabolic syndrome in an experimental model, investigating its antioxidant, anti-inflammatory and metabolic mechanisms of action. **Methods:** The work was divided into two stages. The first consisted of a systematic review of the literature addressing the pathophysiology of obesity and the properties of bergamot's bioactive compounds. The second stage was an experimental study with Wistar rats, induced to MetS by a diet rich in sugar and fat for 20 weeks and treated with powdered bergamot juice (250 mg/kg) for 10 weeks. Systemic parameters were evaluated, and lipid content, inflammation, oxidative stress, and insulin signaling pathways were analyzed in skeletal muscle. **Results:** The literature review showed that bergamot has potent antioxidant and anti-inflammatory action, with the potential to combat systemic metabolic dysfunctions. In the experimental study, treatment attenuated adiposity and dyslipidemia. In muscle tissue, bergamot significantly reduced lipotoxicity (triglyceride accumulation), oxidative stress (reduction of MDA and protein carbonylation) through the NRF-2 pathway, and inflammation (reduction of TNF- α and IL-6). In addition, there was an improvement in insulin sensitivity, evidenced by increased GLUT-4 expression. **Conclusion:** Citrus bergamia fruit demonstrated integrated efficacy, acting both in mitigating the systemic damage described in obesity and in specifically reversing the muscular complications resulting from metabolic syndrome.

Keywords: Obesity; Metabolic Syndrome; Skeletal Muscle; Fatty acids; Bioactive compounds.

Resumo Para Sociedade

Introdução: A Síndrome Metabólica representa um conjunto de problemas de saúde cada vez mais comuns, como a obesidade, a pressão e colesterol alto e a dificuldade do corpo em utilizar a insulina de forma eficaz, um quadro conhecido como resistência à insulina. O ponto central dessa condição reside no acúmulo de gordura em locais inadequados, como dentro dos músculos, um fenômeno cientificamente chamado de lipotoxicidade. Esse acúmulo faz com que o músculo esquelético, que é fundamental para o metabolismo e o controle de energia, deixe de funcionar corretamente, agravando o quadro metabólico geral. Nossa pesquisa buscou uma solução natural para esse desafio, concentrando-se na Bergamota (*Citrus bergamia*), uma fruta cítrica rica em compostos bioativos. Esses compostos são amplamente reconhecidos por suas poderosas propriedades antioxidantes, que combatem o dano celular e o envelhecimento precoce, e anti-inflamatórias, que ajudam a reduzir a inflamação crônica de baixo grau associada à obesidade. **Como foi feito:** Em um estudo de laboratório, animais com Síndrome Metabólica foram tratados com a bergamota. **Resultados:** Os resultados demonstraram que o tratamento foi capaz de reduzir significativamente o acúmulo de gordura dentro dos músculos, ao mesmo tempo em que melhorou os níveis de gordura no sangue e atenuou a adiposidade geral. Além disso, a Bergamota agiu como um protetor celular, diminuindo o estresse oxidativo e reduzindo a inflamação no tecido muscular. O efeito mais importante foi a melhora na sensibilidade à insulina, indicando que o músculo voltou a responder de forma mais eficiente ao hormônio, o que é essencial para o controle do açúcar no sangue. **Conclusão:** a bergamota se apresenta como uma promessa natural e eficaz no combate à síndrome metabólica. Ao atuar diretamente na redução da lipotoxicidade muscular, no combate ao estresse oxidativo e inflamação, a Bergamota oferece um mecanismo complementar e promissor para o manejo e tratamento de distúrbios metabólicos.

Impacto potencial dessa pesquisa

Título da dissertação: Efeitos do fruto de *Citrus bergamia* nas complicações sistêmicas e alterações musculares em modelo experimental de síndrome metabólica.

Impacto científico esperado: Este trabalho preenche uma lacuna importante na literatura ao elucidar os mecanismos de ação da *Citrus bergamia* especificamente no tecido muscular esquelético, um órgão pouco explorado. Ao demonstrar que o suco de bergamota em pó (PBJ) atua numa maior expressão de NRF-2 e GLUT-4, a pesquisa fornece a base biológica necessária para colocar em potencial o uso deste composto capaz de reverter a lipotoxicidade muscular e melhorar a sensibilidade à insulina.

Impacto social: Reside na valorização de compostos bioativos naturais como ferramentas de saúde integrativa. Ao validar cientificamente as propriedades do fruto de *Citrus bergamia*, o estudo apoia a busca por intervenções de menor toxicidade e maior aceitação pelos pacientes, alinhando-se à necessidade urgente de estratégias sustentáveis e eficazes para conter a epidemia global de obesidade e suas comorbidades.

Impacto econômico: Projeções indicam que o número de pessoas com obesidade e sobrepeso pode chegar a 3,8 bilhões até 2050, representando mais da metade da população adulta global. Esses dados estão relacionados com bilhões de dólares gastos de maneira direta e indireta todo ano com a saúde. Ao melhorar as comorbidades da obesidade e síndrome metabólica, a utilização de *Citrus bergamia* pode levar uma redução dos custos econômicos relacionados.

Sumário

1. Capítulo 1 – Revisão de Literatura.....	14
2. Capítulo 1 – Referências.....	21
3. Objetivo geral e objetivos específicos.....	24
4. Capítulo 2 – Artigo 1.....	25
5. Capítulo 2 – Artigo 2.....	38
6. Conclusão.....	69

LISTA DE ABREVIATURAS

AKT – Proteína quinase B
AGL - Ácidos Graxos Livres
ATP - Adenosina Trifosfato
DAG - Diacilglicerol
DCV - Doenças Cardiovasculares
DHGNA - Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica
DM2 - Diabetes Mellitus Tipo 2
EROs - Espécies Reativas de Oxigênio
GBD - Global Burden of Disease
GLUT-4 - Transportador de Glicose Tipo 4
HDL - Lipoproteína de Alta Densidade
IDF - International Diabetes Federation
IL-6 - Interleucina-6
IMTG - Triglicerídeos Intramusculares
IRS-1 - Substrato do Receptor de Insulina-1
LDL - Lipoproteína de Baixa Densidade
MASH - Esteato-hepatite Associada à Disfunção Metabólica
MASLD - Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease
NRF-2 - Fator Nuclear Eritroide 2-Relacionado ao Fator 2
OMS - Organização Mundial da Saúde
PBJ - Powder Bergamot Juice (Suco de Bergamota em Pó)
PI3K - Fosfatidilinositol 3-Quinase
PKC - Proteína Quinase C
RI - Resistência à Insulina
SM - Síndrome Metabólica
SOD - Superóxido Dismutase
TNF- α - Fator de Necrose Tumoral Alfa

Capítulo 1 - Revisão de literatura

1. Obesidade e Síndrome Metabólica

A crescente prevalência da obesidade e suas comorbidades associadas, como a síndrome metabólica (SM), representa um dos maiores desafios para a saúde pública global no século XXI (1). A transição de um benefício evolutivo para uma epidemia global transformou o acúmulo de gordura em um gatilho para uma cascata de disfunções metabólicas que afetam múltiplos órgãos. Este documento apresenta uma revisão de literatura focada nos mecanismos fisiopatológicos da obesidade e da síndrome metabólica, com ênfase no fenômeno da lipotoxicidade e seu impacto no coração, rins, fígado e, principalmente, no músculo esquelético. Adicionalmente, explora-se o potencial terapêutico da bergamota (*Citrus bergamia*) como uma abordagem adjuvante no manejo dessas condições.

A obesidade, definida pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como o acúmulo excessivo de gordura corporal que pode comprometer a saúde, atingiu proporções epidêmicas. Dados do estudo Global Burden of Disease (GBD) de 2021 revelam que mais de dois bilhões de adultos no mundo viviam com sobrepeso ou obesidade, com projeções indicando que este número pode chegar a 3,8 bilhões até 2050, representando mais da metade da população adulta global (1).

No Brasil, o cenário também é alarmante. Estudos e projeções indicam que, em 20 anos, quase metade dos adultos brasileiros viverá com obesidade, e a prevalência de sobrepeso e obesidade somadas pode atingir 70% da população adulta (2). Essa transição nutricional, caracterizada pelo aumento do consumo de alimentos ultraprocessados, ricos em açúcares e gorduras, e pela redução da atividade física, é o principal motor dessa epidemia (3).

A fisiopatologia da obesidade é complexa e multifatorial, envolvendo uma disfunção primária do tecido adiposo. Em condições de balanço energético positivo crônico, a capacidade de armazenamento dos adipócitos é excedida. Esse processo leva a hipertrofia adipocitária, um estado de estresse celular que promove inflamação crônica de baixo grau, disfunção mitocondrial e alteração na secreção de adipocinas, hormônios que regulam o metabolismo energético e a sensibilidade

à insulina (4). Essa disfunção do tecido adiposo é o ponto de partida para o desenvolvimento de complicações metabólicas sistêmicas (5).

A SM não é uma doença única, mas um conjunto de fatores de risco metabólicos que, quando presentes em conjunto, aumentam significativamente o risco de desenvolvimento de doenças cardiovasculares (DCV) e diabetes mellitus tipo 2 (DM2) (5). A sua gênese é complexa e intimamente ligada à obesidade, especialmente a visceral, e à resistência à insulina (RI), que é considerada o elo central entre os componentes da síndrome (6,7)

A resistência à insulina é um estado no qual as células do corpo, principalmente as do fígado, músculo e tecido adiposo, não respondem adequadamente à insulina. Para compensar, o pâncreas aumenta a produção de insulina (hiperinsulinemia compensatória) (8). No entanto, com o tempo, essa capacidade compensatória pode falhar, levando à hiperglicemia e ao DM2 (5). A RI na SM está diretamente associada ao acúmulo de gordura visceral, que libera uma maior quantidade de ácidos graxos livres (AGL) na circulação portal e sistêmica, além de secretar adipocinas pró-inflamatórias (como o Fator de Necrose Tumoral Alfa (TNF- α) e Interleucina-6 (IL-6)) e reduzir a secreção de adipocinas anti-inflamatórias (como a adiponectina) (9). Esse estado de inflamação crônica de baixo grau e o excesso de AGL contribuem para a disfunção de múltiplos órgãos, um fenômeno conhecido como lipotoxicidade (10,11).

REFERÊNCIAS

1. Ng M, Gakidou E, Lo J, Abate YH, Abbafati C, Abbas N, et al. Global, regional, and national prevalence of adult overweight and obesity, 1990–2021, with forecasts to 2050: a forecasting study for the Global Burden of Disease Study 2021. *The Lancet*. março de 2025;405(10481):813–38. doi:10.1016/S0140-6736(25)00355-1
2. Nilson EAF, Gianicchi B, Ferrari G, Rezende LFM. The projected burden of non-communicable diseases attributable to overweight in Brazil from 2021 to 2030. *Sci Rep*. 28 de dezembro de 2022;12(1):22483. doi:10.1038/s41598-022-26739-1
3. Popkin BM, Ng SW. The nutrition transition to a stage of high obesity and noncommunicable disease prevalence dominated by ultra-processed foods is not inevitable. *Obesity Reviews*. 10 de janeiro de 2022;23(1). doi:10.1111/obr.13366
4. Woo CY, Jang JE, Lee SE, Koh EH, Lee KU. Mitochondrial Dysfunction in Adipocytes as a Primary Cause of Adipose Tissue Inflammation. *Diabetes Metab J*. 2019;43(3):247. doi:10.4093/dmj.2018.0221
5. Ginsberg HN, MacCallum PR. The Obesity, Metabolic Syndrome, and Type 2 Diabetes Mellitus Pandemic: Part I. Increased Cardiovascular Disease Risk and the Importance of Atherogenic Dyslipidemia in Persons With the Metabolic Syndrome and Type 2 Diabetes Mellitus. *J Cardiometab Syndr*. 13 de março de 2009;4(2):113–9. doi:10.1111/j.1559-4572.2008.00044.x

6. Obeidat AA, Ahmad MN, Ghabashi MA, Alazzeh AY, Habib SM, Abu Al-Haijaa D, et al. Developmental Trends of Metabolic Syndrome in the Past Two Decades: A Narrative Review. *J Clin Med*. 31 de março de 2025;14(7):2402. doi:10.3390/jcm14072402
7. Swarup S, Ahmed I, Grigorova Y, Zeltser R. Metabolic Syndrome. 2024.
8. Freeman AM, A. Acevedo L, Pennings N. Insulin Resistance. 2023.
9. Cartier A, Lemieux I, Alm  ras N, Tremblay A, Bergeron J, Despr  s JP. Visceral Obesity and Plasma Glucose-Insulin Homeostasis: Contributions of Interleukin-6 and Tumor Necrosis Factor-   in Men. *J Clin Endocrinol Metab*. 1   de maio de 2008;93(5):1931–8. doi:10.1210/jc.2007-2191
10. Mohamed SM, Shalaby MA, El-Shiekh RA, El-Banna HA, Emam SR, Bakr AF. Metabolic syndrome: risk factors, diagnosis, pathogenesis, and management with natural approaches. *Food Chemistry Advances*. dezembro de 2023;3:100335. doi:10.1016/j.focha.2023.100335
11. Hamooya BM, Siame L, Muchaili L, Masenga SK, Kirabo A. Metabolic syndrome: epidemiology, mechanisms, and current therapeutic approaches. *Front Nutr*. 3 de setembro de 2025;12. doi:10.3389/fnut.2025.1661603
12. Chen B, Li T, Wu Y, Song L, Wang Y, Bian Y, et al. Lipotoxicity: A New Perspective in Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity*. abril de 2025;Volume 18:1223–37. doi:10.2147/DMSO.S511436
13. Liu J, Fan X, Song Y, Zhao J. Triglyceride-based lipotoxicity in the pathophysiology of chronic diseases. *Trends in Endocrinology & Metabolism*. agosto de 2025. doi:10.1016/j.tem.2025.07.004
14. Wende AR, Abel ED. Lipotoxicity in the heart. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular and Cell Biology of Lipids*. mar  o de 2010;1801(3):311–9. doi:10.1016/j.bbalip.2009.09.023
15. Yarmohammadi F, Hayes AW, Karimi G. Natural and chemical compounds as protective agents against cardiac lipotoxicity. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. janeiro de 2022;145:112413. doi:10.1016/j.biopha.2021.112413
16. Oh SH, Kim YJ, Bae S, Jung HY, Park SY, Lim JH, et al. High-fat diet promotes lipotoxicity in the podocytes of uninephrectomized mice: a targeted lipidomics and kidney podocyte-specific analysis. *Cell Death Discov*. 23 de abril de 2025;11(1):193. doi:10.1038/s41420-025-02419-7
17. Pierantonelli I, Svegliati-Baroni G. Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Basic Pathogenetic Mechanisms in the Progression From NAFLD to NASH. *Transplantation*. janeiro de 2019;103(1):e1–13. doi:10.1097/TP.0000000000002480
18. Merz KE, Thurmond DC. Role of Skeletal Muscle in Insulin Resistance and Glucose Uptake. *Compr Physiol*. 8 de julho de 2020;10(3):785–809. doi:10.1002/cphy.c190029 PubMed PMID: 32940941.
19. Whytock KL, Goodpaster BH. Unraveling Skeletal Muscle Insulin Resistance: Molecular Mechanisms and the Restorative Role of Exercise.

- Circ Res. 7 de julho de 2025;137(2):184–204. doi:10.1161/CIRCRESAHA.125.325532
20. Madsen S, Cutler HB, Cooke KC, Potter M, Khor J, Rau CD, et al. Muscle very long-chain ceramides associate with insulin resistance independently of obesity. *Mol Metab.* setembro de 2025;99:102212. doi:10.1016/j.molmet.2025.102212
 21. Li C, Yu K, Shyh-Chang N, Jiang Z, Liu T, Ma S, et al. Pathogenesis of sarcopenia and the relationship with fat mass: descriptive review. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2 de abril de 2022;13(2):781–94. doi:10.1002/jcsm.12901
 22. Ferrari F, Bock PM, Motta MT, Helal L. Biochemical and Molecular Mechanisms of Glucose Uptake Stimulated by Physical Exercise in Insulin Resistance State: Role of Inflammation. *Arq Bras Cardiol.* 2019. doi:10.5935/abc.20190224
 23. Williams AS, Kang L, Wasserman DH. The extracellular matrix and insulin resistance. *Trends in Endocrinology & Metabolism.* julho de 2015;26(7):357–66. doi:10.1016/j.tem.2015.05.006
 24. C. Nauman M, J. Johnson J. Clinical application of bergamot (*Citrus bergamia*) for reducing high cholesterol and cardiovascular disease markers. *Integr Food Nutr Metab.* 2019;6(2). doi:10.15761/IFNM.1000249
 25. Giuffrè A. Bergamot (*Citrus bergamia*, Risso): The Effects of Cultivar and Harvest Date on Functional Properties of Juice and Cloudy Juice. *Antioxidants.* 12 de julho de 2019;8(7):221. doi:10.3390/antiox8070221
 26. Adorisio S, Muscari I, Fierabracci A, Thi Thuy T, Marchetti MC, Ayroldi E, et al. Biological effects of bergamot and its potential therapeutic use as an anti-inflammatory, antioxidant, and anticancer agent. *Pharm Biol.* 31 de dezembro de 2023;61(1):639–46. doi:10.1080/13880209.2023.2197010
 27. Lombardo GE, Cirimi S, Musumeci L, Pergolizzi S, Maugeri A, Russo C, et al. Mechanisms Underlying the Anti-Inflammatory Activity of Bergamot Essential Oil and Its Antinociceptive Effects. *Plants.* 1º de junho de 2020;9(6):704. doi:10.3390/plants9060704
 28. Perna S, Spadaccini D, Botteri L, Girometta C, Riva A, Allegrini P, et al. Efficacy of bergamot: From anti-inflammatory and anti-oxidative mechanisms to clinical applications as preventive agent for cardiovascular morbidity, skin diseases, and mood alterations. *Food Sci Nutr.* 25 de fevereiro de 2019;7(2):369–84. doi:10.1002/fsn3.903
 29. Cruzeiro J, Belin MAF, Sormani LE, Vieira TA, Grandini NA, Sforca M, et al. Effect of bergamot leaf extract (*Citrus bergamia*) on metabolic, lipid, and oxidative imbalance in the liver of obese rats. *Food Research International.* setembro de 2025;216:116697. doi:10.1016/j.foodres.2025.116697
 30. Carpenito M, Coletti F, Muscoli S, Guarino L, Di Cristo A, Cammalleri V, et al. Unveiling the Power of Bergamot: Beyond Lipid-Lowering Effects. *Nutrients.* 30 de maio de 2025;17(11):1871. doi:10.3390/nu17111871