



## ***Relação Entre Resistência à Insulina e Risco Cardiovascular: Uma Revisão Baseada em Evidência***

Giulliana de Almeida Torres Capitani



<https://doi.org/10.36557/2674-8169.2024v6n12p906-920>

Artigo recebido em 19 de Outubro e publicado em 09 de Dezembro

### **RESUMO**

A resistência à insulina (RI) é um estado metabólico caracterizado pela resposta reduzida dos tecidos-alvo, como músculos esqueléticos, fígado e tecido adiposo, à ação da insulina, resultando em hiperglicemia e hiperinsulinemia compensatória. Esse estudo utilizou uma revisão integrativa da literatura para compreender os mecanismos subjacentes que conectam a RI ao aumento do risco de doenças cardiovasculares (DCV) e explorar estratégias de intervenção eficazes para reduzir sua incidência. A seleção das fontes foi realizada em bases de dados reconhecidas, como PubMed, Scielo e Lilacs, abrangendo publicações entre 2015 e 2023, e analisando dados sobre disfunção endotelial, inflamação crônica, alterações lipídicas e hemodinâmicas. Os resultados indicam que a RI está associada a alterações metabólicas e hemodinâmicas que contribuem para o desenvolvimento de DCV, incluindo disfunção endotelial, inflamação vascular e aumento da rigidez arterial. Além disso, a RI promove um perfil lipídico aterogênico, hipertensão e redução na elasticidade vascular, elevando o risco de complicações cardiovasculares. Intervenções baseadas em modificações no estilo de vida, como dieta mediterrânea, exercícios físicos e controle de peso, além de agentes farmacológicos, como metformina e inibidores de SGLT-2, mostram potencial na redução do risco cardiovascular, embora lacunas no entendimento de interações medicamentosas permaneçam. Conclui-se que a RI é um fator central na patogênese das DCV, reforçando a necessidade de estratégias preventivas e terapêuticas mais eficazes e personalizadas. Protocolos padronizados, baseados em evidências robustas, são essenciais para melhorar os desfechos clínicos. A integração de abordagens multidisciplinares e esforços contínuos de pesquisa é fundamental para mitigar os impactos da RI e reduzir a carga global das DCV, promovendo avanços significativos na saúde de populações de risco.

**Palavras-chave:** “resistência à insulina”, “risco cardiovascular”, “mecanismos metabólicos”, “inflamação crônica” e “disfunção endotelial”.

# Relationship Between Insulin Resistance and Cardiovascular Risk: An Evidence-Based Review

## ABSTRACT

Insulin Resistance (IR) is a metabolic state characterized by a reduced response of target tissues, such as skeletal muscles, liver, and adipose tissue, to the action of insulin, resulting in hyperglycemia and compensatory hyperinsulinemia. This study employed an integrative literature review to understand the underlying mechanisms linking IR to the increased risk of cardiovascular diseases (CVD) and to explore effective intervention strategies to reduce its incidence. Sources were selected from recognized databases, including PubMed, Scielo, and Lilacs, covering publications from 2015 to 2023 and analyzing data on endothelial dysfunction, chronic inflammation, lipid, and hemodynamic alterations. The results indicate that IR is associated with metabolic and hemodynamic changes contributing to the development of CVD, including endothelial dysfunction, vascular inflammation, and increased arterial stiffness. Furthermore, IR promotes an atherogenic lipid profile, hypertension, and reduced vascular elasticity, elevating the risk of cardiovascular complications. Interventions based on lifestyle modifications, such as the Mediterranean diet, physical exercise, and weight control, along with pharmacological agents like metformin and SGLT-2 inhibitors, show potential in reducing cardiovascular risk, although gaps in understanding drug interactions remain. It is concluded that IR is a central factor in the pathogenesis of CVD, underscoring the need for more effective and personalized preventive and therapeutic strategies. Standardized protocols based on robust evidence are essential to improving clinical outcomes. The integration of multidisciplinary approaches and continuous research efforts is crucial to mitigating the impacts of IR and reducing the global burden of CVD, promoting significant advances in the health of at-risk populations.

**Keywords:** “insulin resistance,” “cardiovascular risk,” “metabolic mechanisms,” “chronic inflammation,” and “endothelial dysfunction.”

Instituição afiliada – Unesp - Universidade Estadual Paulista

Autor correspondente: *Giulliana de Almeida Torres Capitani* [giullianatorres@outlook.com](mailto:giullianatorres@outlook.com)



This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

## **INTRODUÇÃO**

A Resistência à Insulina (RI) é amplamente reconhecida como um fator de risco significativo para Doenças Cardiovasculares (DCV), independentemente da presença de diabetes. O objetivo geral do estudo é compreender os mecanismos subjacentes que ligam essas condições e desenvolver estratégias de intervenção eficazes para reduzir a incidência de DCV em populações de risco.

A justificativa para a relevância deste tema reside no fato de que a RI está associada a várias alterações metabólicas e hemodinâmicas que predispõem ao desenvolvimento de DCV. É importante salientar que a RI resulta em hiperglicemia e hiperinsulinemia compensatória, afetando negativamente a função endotelial e promovendo inflamação crônica, dislipidemia e hipertensão, todos fatores de risco para aterosclerose e DCV.<sup>[1-3]</sup> Além disso, a RI pode levar a disfunções cardíacas e vasculares subclínicas, como a redução da deformação longitudinal global do miocárdio e o aumento da rigidez arterial, mesmo na ausência de doença arterial coronariana significativa.<sup>[4]</sup>

Estudos demonstram que a RI é um preditor mais forte de eventos cardiovasculares futuros do que os níveis de glicose em jejum, tanto em indivíduos diabéticos quanto não diabéticos.<sup>[1][5]</sup> Portanto, abordar essa temática pode ser uma estratégia mais eficaz para prevenir complicações cardiovasculares do que focar exclusivamente no controle glicêmico. Sua gestão através de modificações no estilo de vida e intervenções farmacológicas pode potencialmente reduzir a carga de DCV.<sup>[2-3]</sup>

Assim, a investigação contínua sobre a RI e seu impacto cardiovascular é crucial para melhorar os desfechos clínicos e desenvolver abordagens terapêuticas personalizadas que possam mitigar o risco cardiovascular em populações suscetíveis.

## **METODOLOGIA**

Este estudo utilizou o método de revisão integrativa da literatura para reunir, analisar e sintetizar as evidências disponíveis sobre a relação entre RI e o Risco Cardiovascular (RCV). Essa abordagem foi escolhida por sua capacidade de responder

ao objetivo central da pesquisa: compreender os mecanismos subjacentes que conectam a RI ao aumento do risco de DCV e explorar estratégias eficazes para redução dessa incidência.

A seleção das fontes foi realizada em bases de dados reconhecidas na área da saúde, como PubMed, Scielo, Lilacs e Google Scholar, abrangendo publicações entre os anos de 2015 e 2023. Esse recorte temporal foi estabelecido para priorizar estudos recentes, alinhados às práticas clínicas contemporâneas e ao avanço da pesquisa em metabolismo e doenças cardiovasculares. As palavras-chave utilizadas incluíram os termos “resistência à insulina”, “risco cardiovascular”, “mecanismos metabólicos”, “inflamação crônica” e “disfunção endotelial”, em português, espanhol e inglês. Para refinar as buscas, foram empregados operadores booleanos como “AND” e “OR”, garantindo maior abrangência e precisão na identificação de estudos relevantes.

Os critérios de inclusão contemplaram estudos originais, revisões sistemáticas, teses e dissertações que abordassem a relação entre RI e RCV, apresentando dados quantitativos ou qualitativos sobre mecanismos metabólicos, inflamação e complicações vasculares. Apenas estudos publicados em periódicos indexados e revisados por pares foram considerados elegíveis. Os critérios de exclusão eliminaram publicações sem relevância direta ao tema, aquelas desatualizadas ou com amostras inadequadas.

A triagem dos estudos identificados foi realizada em três etapas: a avaliação inicial de títulos e resumos para excluir artigos que não atendiam aos critérios de inclusão; a análise dos textos completos dos estudos elegíveis para confirmar sua relevância e qualidade metodológica; e, finalmente, a extração de informações dos artigos selecionados, que foram organizadas em uma tabela com variáveis pré-definidas, como objetivo do estudo, desenho metodológico, número de participantes, principais resultados e conclusões.

Para a análise crítica dos dados, foi utilizada uma abordagem descritiva e interpretativa. Os achados foram categorizados em eixos temáticos, como disfunção endotelial e inflamação crônica, alterações hemodinâmicas, mecanismos de dislipidemia, complicações cardiovasculares subclínicas e intervenções terapêuticas. Cada eixo foi analisado comparativamente, permitindo identificar padrões, convergências e divergências nos resultados dos diferentes estudos.

Os aspectos éticos da pesquisa foram respeitados, visto que esta revisão integrativa utilizou exclusivamente dados secundários disponíveis publicamente, dispensando aprovação por comitê de ética em pesquisa. Entretanto, foi assegurado o

devido reconhecimento aos autores das publicações originais, com as referências formatadas de acordo com as normas da Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT) de 2024.

Por meio dessa abordagem metodológica, buscou-se garantir rigor científico e validade das conclusões, fornecendo uma base de conhecimento robusta para subsidiar a prática clínica e novas pesquisas sobre a relação entre resistência à insulina e RCV.

Os resultados obtidos reforçam a importância da resistência à insulina como um fator central na patogênese das doenças cardiovasculares, mediada por múltiplos mecanismos, como disfunção endotelial, inflamação vascular, alterações lipídicas e hemodinâmicas. Apesar dos avanços em estratégias terapêuticas, tanto farmacológicas quanto baseadas em modificações no estilo de vida, ainda existem lacunas significativas no entendimento das interações complexas entre RI e complicações cardiovasculares. Assim, são necessárias mais pesquisas para aprofundar a compreensão desses mecanismos e aprimorar as abordagens de intervenção. A relevância crescente desse tema destaca a necessidade de esforços contínuos em investigações científicas para mitigar o impacto da RI e reduzir a carga global das doenças cardiovasculares.

## **RESULTADOS E DISCUSSÕES**

A RI é um estado metabólico em que os tecidos-alvo, como músculos esqueléticos, fígado e tecido adiposo, apresentam uma resposta reduzida à ação da insulina. Isso resulta em hiperglicemia e hiperinsulinemia compensatória, que são características centrais da síndrome de resistência à insulina, também conhecida como síndrome metabólica.<sup>[6-7]</sup> A RI está associada a uma série de alterações metabólicas e hemodinâmicas que aumentam o risco cardiovascular.

Do ponto de vista diagnóstico, a RI não possui um teste clínico único e direto, mas pode ser inferida através de sinais como hiperglicemia, hiperinsulinemia e dislipidemia, além de testes como o teste de tolerância à glicose oral.<sup>[8]</sup> A hiperinsulinemia compensatória ocorre como uma tentativa do organismo de superar a resistência dos tecidos à insulina, mantendo a homeostase glicêmica.<sup>[9]</sup>

Fisiologicamente, a RI está associada a alterações no metabolismo de carboidratos e lipídios. A diminuição da captação e oxidação de glicose, bem como a redução na síntese de glicogênio, são características da RI.<sup>[10]</sup> No metabolismo lipídico,

leva a um perfil dislipidêmico caracterizado por níveis elevados de triglicerídeos, baixos níveis de Lipoproteína de Alta Densidade (HDL) e a presença de Lipoproteínas de Baixa Densidade (LDL) pequenas e densas, que são mais aterogênicas.<sup>[11][10]</sup>

Essas alterações metabólicas contribuem para o desenvolvimento de DCV através de mecanismos como disfunção endotelial, inflamação crônica e aumento da proliferação do músculo liso vascular.<sup>[6][11]</sup> Além disso, também está associada a hipertensão e obesidade visceral, que são fatores de risco independentes para DCV.<sup>[7][11]</sup> A gestão da RI, através de intervenções no estilo de vida e uso de agentes farmacológicos, pode reduzir o RCV, embora não existam medicamentos especificamente aprovados para o tratamento da RI.<sup>[7]</sup>

A RI está intimamente ligada ao estresse oxidativo e à inflamação vascular, bem como a alterações no perfil lipídico e ao aumento da pressão arterial. Visto que, resulta em um estado de hiperglicemia crônica, que pode induzir estresse oxidativo através da produção excessiva de espécies Reativas de Oxigênio (ROS) nas mitocôndrias. Este estresse oxidativo, por sua vez, ativa vias de sinalização inflamatórias, como o fator nuclear kappa B (NF-κB), que promovem a inflamação vascular e contribuem para a disfunção endotelial.<sup>[12-13]</sup>

A inflamação vascular é exacerbada pela RI, que estimula a produção de citocinas pró-inflamatórias e adipocinas, como a leptina e a resistina, que estão associadas à disfunção endotelial e ao desenvolvimento de aterosclerose.<sup>[14][15]</sup> Além disso, está associada a um perfil lipídico aterogênico, caracterizado por níveis elevados de triglicerídeos e LDL, e níveis reduzidos de HDL, o que aumenta o risco de DCV.<sup>[12][5]</sup>

No que diz respeito à pressão arterial, a RI pode contribuir para a hipertensão através de vários mecanismos. Nesse contexto, leva a uma diminuição na síntese de Óxido Nítrico (NO) endotelial, um vasodilatador crucial, resultando em vasoconstrição e aumento da pressão arterial. Além disso, a hiperinsulinemia compensatória pode aumentar a atividade do sistema nervoso simpático e a reabsorção de sódio nos túbulos renais, contribuindo ainda mais para a hipertensão.<sup>[16-17]</sup>

Dessa forma, a RI desempenha um papel central na patogênese de DCV, mediada por estresse oxidativo, inflamação vascular, dislipidemia e hipertensão, destacando a importância de estratégias terapêuticas que visem melhorar a sensibilidade à insulina para reduzir o risco cardiovascular.

A redução do Strain Longitudinal Global (GLS) do miocárdio é um indicador precoce de disfunção cardíaca subclínica, frequentemente associada à RI, visto que pode levar a alterações estruturais e funcionais no miocárdio, mesmo na ausência de Doença Arterial Coronariana (DAC) significativa, como demonstrado por uma redução no GLS.<sup>[18-19]</sup> Essa redução no GLS é um marcador de comprometimento da função cardíaca, que pode preceder a disfunção ventricular mais evidente, como a diminuição da fração de ejeção.

A RI também afeta a elasticidade arterial, contribuindo para o aumento da rigidez arterial, que é um fator de risco para a formação de placas ateroscleróticas. A rigidez arterial é frequentemente medida pela Velocidade da Onda de Pulso (PWV), que é aumentada em indivíduos com RI.<sup>[18-19]</sup> A rigidez arterial reduz a capacidade dos vasos de se expandirem e contraírem adequadamente, o que pode levar a um aumento da pressão arterial e a um maior estresse sobre o miocárdio, exacerbando a disfunção cardíaca.

Ademais, a RI está associada a um perfil lipídico aterogênico, caracterizado por níveis elevados de triglicerídeos e LDL, e níveis reduzidos de HDL, que promovem a formação de placas ateroscleróticas.<sup>[20]</sup> A presença dessas placas, por sua vez, pode comprometer ainda mais a função vascular e cardíaca, criando um ciclo vicioso de deterioração cardiovascular.

Portanto, a RI contribui para a disfunção cardíaca e vascular através de múltiplos mecanismos, incluindo a redução do GLS, aumento da rigidez arterial e promoção da aterosclerose, destacando a importância de intervenções precoces para melhorar a sensibilidade à insulina e prevenir complicações cardiovasculares.<sup>[18-20]</sup>

É importante frisar que, a dieta, o exercício físico e o controle de peso são ferramentas preventivas fundamentais contra a RI. A perda de peso e a modificação do estilo de vida são as intervenções mais eficazes para melhorar a sensibilidade à insulina. A redução do peso corporal, especialmente a perda de massa gorda, melhora significativamente a sensibilidade à insulina, como destacado em várias diretrizes e estudos.<sup>[21-222]</sup> Dietas específicas, como a dieta mediterrânea, e a modulação do tipo de macronutrientes, como a redução de carboidratos de alto índice glicêmico, também podem melhorar a sensibilidade à insulina.<sup>[23]</sup>

O exercício físico é considerado uma "droga" eficaz contra a RI, pois melhora a captação de glicose pelo músculo esquelético e reduz a produção hepática de glicose.<sup>[24]</sup> A atividade física regular, incluindo exercícios aeróbicos e de resistência, é

recomendada para melhorar a ação da insulina e reduzir o risco de progressão para diabetes tipo 2.<sup>[25]</sup>

No manejo clínico da RI, os sensibilizadores de insulina, como a metformina e as tiazolidinedionas, são amplamente utilizados. A metformina é frequentemente recomendada para a prevenção do diabetes tipo 2 em indivíduos de alto risco, como aqueles com pré-diabetes e obesidade.<sup>[26]</sup> No entanto, a metformina pode atenuar alguns dos benefícios do exercício na sensibilidade à insulina, o que sugere a necessidade de mais pesquisas sobre a interação entre medicamentos e exercício.<sup>[25]</sup> As tiazolidinedionas também são eficazes na melhoria da sensibilidade à insulina, mas seu uso pode ser limitado por efeitos colaterais.<sup>[27]</sup>

Além disso, novos agentes terapêuticos, como agonistas do receptor de GLP-1 e inibidores de SGLT-2, têm mostrado potencial na redução da resistência à insulina e na prevenção do diabetes tipo 2.<sup>[26]</sup> Esses medicamentos não apenas melhoram o controle glicêmico, mas também podem ter efeitos benéficos adicionais sobre o peso corporal e o perfil lipídico.<sup>[27]</sup>

Os resultados obtidos reforçam a importância da resistência à insulina como um fator central na patogênese das doenças cardiovasculares, mediada por múltiplos mecanismos, como disfunção endotelial, inflamação vascular, alterações lipídicas e hemodinâmicas. Apesar dos avanços em estratégias terapêuticas, tanto farmacológicas quanto baseadas em modificações no estilo de vida, ainda existem lacunas significativas no entendimento das interações complexas entre RI e complicações cardiovasculares. Assim, são necessárias mais pesquisas para aprofundar a compreensão desses mecanismos e aprimorar as abordagens de intervenção. A relevância crescente desse tema destaca a necessidade de esforços contínuos em investigações científicas para mitigar o impacto da RI e reduzir a carga global das doenças cardiovasculares.

## **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

A presente revisão integrativa destaca que a RI é um estado metabólico complexo, caracterizado por alterações em tecidos-alvo como músculos esqueléticos, fígado e tecido adiposo, resultando em hiperglicemia e hiperinsulinemia compensatória.

Esses processos estão intimamente relacionados a mecanismos fisiopatológicos que incluem disfunção endotelial, inflamação crônica e alterações hemodinâmicas, contribuindo significativamente para o aumento do RCV. Além disso, a associação da RI com perfis lipídicos aterogênicos, hipertensão e rigidez arterial reforça sua relevância como um fator central na patogênese das DCV.

Os achados evidenciam que, apesar das intervenções terapêuticas disponíveis, como mudanças no estilo de vida e uso de medicamentos sensibilizadores de insulina, a RI permanece subdiagnosticada devido à ausência de critérios diagnósticos padronizados e a variabilidade nos métodos de avaliação. Fatores como estresse oxidativo, ativação de vias inflamatórias e impacto na elasticidade vascular ressaltam a complexidade dessa condição e a necessidade de estratégias mais eficazes e personalizadas para o manejo clínico. Ademais, ferramentas preventivas como dieta equilibrada, exercícios físicos regulares e controle de peso continuam sendo pilares fundamentais para a melhoria da sensibilidade à insulina e a redução do RCV.

Conclui-se que a RI representa um desafio significativo para a prática clínica e demanda esforços contínuos de pesquisa para avançar na compreensão de seus mecanismos subjacentes e aprimorar as estratégias de intervenção. Estudos mais robustos e com maior abrangência metodológica são essenciais para padronizar protocolos diagnósticos e terapêuticos. A integração de abordagens multidisciplinares e preventivas, aliada a avanços na farmacoterapia, tem o potencial de mitigar a progressão das DCV e promover desfechos clínicos mais favoráveis para populações de risco.

## REFERÊNCIAS

1. Adeva-Andany MM, Martínez-Rodríguez J, González-Lucán M, Fernández-Fernández C, Castro-Quintela E. Insulin resistance is a cardiovascular risk factor in humans. *Diabetes Metab Syndr*. 2019 Mar-Apr;13(2):1449-1455. doi: 10.1016/j.dsx.2019.02.023. Epub 2019 Feb 22. PMID: 31336505.

2. Kosmas CE, Bousvarou MD, Kostara CE, Papakonstantinou EJ, Salamou E, Guzman E. Insulin resistance and cardiovascular disease. *J Int Med Res.* 2023 Mar;51(3):3000605231164548. doi: 10.1177/03000605231164548. PMID: 36994866; PMCID: PMC10069006.
3. Ormazabal V, Nair S, Elfeky O, Aguayo C, Salomon C, Zuñiga FA. Association between insulin resistance and the development of cardiovascular disease. *Cardiovasc Diabetol.* 2018 Aug 31;17(1):122. doi: 10.1186/s12933-018-0762-4. PMID: 30170598; PMCID: PMC6119242.
4. Novo G, Manno G, Russo R, Buccheri D, Dell'Oglio S, Morreale P, Evola G, Vitale G, Novo S. Impact of insulin resistance on cardiac and vascular function. *Int J Cardiol.* 2016 Oct 15;221:1095-9. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.07.087. Epub 2016 Jul 10. PMID: 27448539.
5. Færch K, Bergman B, Perreault L. Does insulin resistance drive the association between hyperglycemia and cardiovascular risk? *PLoS One.* 2012;7(6):e39260. doi: 10.1371/journal.pone.0039260. Epub 2012 Jun 15. PMID: 22720085; PMCID: PMC3376119.
6. Reusch JE. Current concepts in insulin resistance, type 2 diabetes mellitus, and the metabolic syndrome. *Am J Cardiol.* 2002 Sep 5;90(5A):19G-26G. doi: 10.1016/s0002-9149(02)02555-9. PMID: 12231075.
7. Kosmas CE, Bousvarou MD, Kostara CE, Papakonstantinou EJ, Salamou E, Guzman E. Insulin resistance and cardiovascular disease. *J Int Med Res.* 2023 Mar;51(3):3000605231164548. doi: 10.1177/03000605231164548. PMID: 36994866; PMCID: PMC10069006.
8. Jellinger PS, Handelsman Y, Rosenblit PD, Bloomgarden ZT, Fonseca VA, Garber AJ, Grunberger G, Guerin CK, Bell DSH, Mechanick JI, Pessah-Pollack R, Wyne K, Smith D, Brinton EA, Fazio S, Davidson M. AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS AND AMERICAN COLLEGE OF ENDOCRINOLOGY GUIDELINES FOR MANAGEMENT OF

- DYSLIPIDEMIA AND PREVENTION OF CARDIOVASCULAR DISEASE. *Endocr Pract.* 2017 Apr;23(Suppl 2):1-87. doi: 10.4158/EP171764.APPGL. PMID: 28437620.
9. Flack JM, Sowers JR. Epidemiologic and clinical aspects of insulin resistance and hyperinsulinemia. *Am J Med.* 1991 Jul 18;91(1A):11S-21S. doi: 10.1016/0002-9343(91)90058-6. PMID: 1867224.
  10. Ormazabal V, Nair S, Elfeky O, Aguayo C, Salomon C, Zuñiga FA. Association between insulin resistance and the development of cardiovascular disease. *Cardiovasc Diabetol.* 2018 Aug 31;17(1):122. doi: 10.1186/s12933-018-0762-4. PMID: 30170598; PMCID: PMC6119242.
  11. DeFronzo RA. Insulin resistance, lipotoxicity, type 2 diabetes and atherosclerosis: the missing links. The Claude Bernard Lecture 2009. *Diabetologia.* 2010 Jul;53(7):1270-87. doi: 10.1007/s00125-010-1684-1. Epub 2010 Apr 2. PMID: 20361178; PMCID: PMC2877338.
  12. Ormazabal V, Nair S, Elfeky O, Aguayo C, Salomon C, Zuñiga FA. Association between insulin resistance and the development of cardiovascular disease. *Cardiovasc Diabetol.* 2018 Aug 31;17(1):122. doi: 10.1186/s12933-018-0762-4. PMID: 30170598; PMCID: PMC6119242.
  13. Balagopal PB, de Ferranti SD, Cook S, Daniels SR, Gidding SS, Hayman LL, McCrindle BW, Mietus-Snyder ML, Steinberger J; American Heart Association Committee on Atherosclerosis Hypertension and Obesity in Youth of the Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Nutrition, Physical Activity and Metabolism; Council on Epidemiology and Prevention. Nontraditional risk factors and biomarkers for cardiovascular disease: mechanistic, research, and clinical considerations for youth: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2011 Jun 14;123(23):2749-69. doi: 10.1161/CIR.0b013e31821c7c64. Epub 2011 May 9. PMID: 21555711.

14. D'Archivio M, Annuzzi G, Vari R, Filesi C, Giacco R, Scazzocchio B, Santangelo C, Giovannini C, Rivellesse AA, Masella R. Predominant role of obesity/insulin resistance in oxidative stress development. *Eur J Clin Invest.* 2012 Jan;42(1):70-8. doi: 10.1111/j.1365-2362.2011.02558.x. Epub 2011 Jun 16. PMID: 21679180.
15. Patel TP, Rawal K, Bagchi AK, Akolkar G, Bernardes N, Dias DDS, Gupta S, Singal PK. Insulin resistance: an additional risk factor in the pathogenesis of cardiovascular disease in type 2 diabetes. *Heart Fail Rev.* 2016 Jan;21(1):11-23. doi: 10.1007/s10741-015-9515-6. PMID: 26542377.
16. Flack JM, Sowers JR. Epidemiologic and clinical aspects of insulin resistance and hyperinsulinemia. *Am J Med.* 1991 Jul 18;91(1A):11S-21S. doi: 10.1016/0002-9343(91)90058-6. PMID: 1867224.
17. Zhou MS, Schulman IH, Raji L. Role of angiotensin II and oxidative stress in vascular insulin resistance linked to hypertension. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2009 Mar;296(3):H833-9. doi: 10.1152/ajpheart.01096.2008. Epub 2009 Jan 16. PMID: 19151253.
18. Novo G, Manno G, Russo R, Buccheri D, Dell'Oglio S, Morreale P, Evola G, Vitale G, Novo S. Impact of insulin resistance on cardiac and vascular function. *Int J Cardiol.* 2016 Oct 15;221:1095-9. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.07.087. Epub 2016 Jul 10. PMID: 27448539.
19. Cauwenberghs N, Knez J, Thijs L, Haddad F, Vanassche T, Yang WY, Wei FF, Staessen JA, Kuznetsova T. Relation of Insulin Resistance to Longitudinal Changes in Left Ventricular Structure and Function in a General Population. *J Am Heart Assoc.* 2018 Mar 24;7(7):e008315. doi: 10.1161/JAHA.117.008315. PMID: 29574459; PMCID: PMC5907600.
20. Mehta S, Khoury PR, Madsen NL, Dolan LM, Kimball TR, Urbina EM. Arterial Thickness and Stiffness Are Independently Associated with Left Ventricular Strain. *J Am Soc Echocardiogr.* 2018 Jan;31(1):99-104. doi:

10.1016/j.echo.2017.10.002. Epub 2017 Nov 23. PMID: 29174337; PMCID:  
PMC5756686.