

SAÚDE CARDIOVASCULAR EM ADOLESCENTES E JOVENS ADULTOS: DESAFIOS E OPORTUNIDADES PARA A PREVENÇÃO

Abraão Telles Rocha;
Vanessa Sampaio Cardoso Da Cunha;
Afrânio De Steffani Basso;
Carlos Alberto Linhares de Araujo;
Fernando Henrique Zampieri Montaldi;
Jefferson Bruno Da Silva Volpato;
Leonardo Leal De Oliveira;
Mauricio Graboyes Alves Pereira Mangabeira;
Riane Rodrigues Martion;
Carlos Antonio Campos Lima;
Guilherme Mendes Chaves

Resumo A saúde cardiovascular em adolescentes e jovens adultos está se tornando uma preocupação primordial na cardiologia, especialmente com o aumento da prevalência de fatores de risco como obesidade, hipertensão e dislipidemia. Estudos recentes demonstram que esses fatores estão associados a um aumento significativo na incidência de doenças cardiovasculares (DCVs) precoces, que podem se manifestar em condições como infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral em idades mais jovens. A adolescência e o início da idade adulta são períodos críticos para a formação de hábitos de saúde que impactam a saúde cardiovascular a longo prazo. A inatividade física e a alimentação inadequada contribuem para a obesidade, um fator de risco bem documentado. Além disso, a presença de comorbidades, como diabetes tipo 2 e síndrome metabólica, tem aumentado entre jovens, exacerbando o risco cardiovascular. Intervenções precoces são fundamentais. Programas de triagem para fatores de risco em consultas de rotina podem identificar jovens em risco antes que as DCVs se desenvolvam. A avaliação do cálcio coronário, por exemplo, tem mostrado ser uma ferramenta útil para estratificação de risco em populações jovens, permitindo intervenções direcionadas. Além disso, a implementação de estratégias de educação em saúde e promoção de atividade física nas escolas é essencial para cultivar hábitos saudáveis desde cedo. A pesquisa também está explorando o papel da genética na predisposição a DCVs, com o uso de escores de risco poligênico emergindo como uma ferramenta promissora para identificar jovens em risco. A colaboração multidisciplinar entre cardiologistas, pediatras e profissionais de saúde mental é crucial para abordar os fatores psicossociais que impactam a saúde cardiovascular. Assim, a cardiologia deve focar não apenas na intervenção em adultos, mas também na prevenção e manejo de fatores de risco em adolescentes e jovens adultos, visando uma abordagem proativa para a saúde cardiovascular.

Palavras-chave: Saúde cardiovascular. Adolescentes. Jovens adultos. Doenças cardiovasculares. Fatores de risco cardiovascular

1. SAÚDE E DOENÇA CARDIOVASCULAR EM ADOLESCENTES E JOVENS ADULTOS

Uma compreensão clara da epidemiologia das doenças cardiovasculares (DCV) em jovens adultos é essencial para intervenções eficazes de saúde pública e para conter a crescente carga de DCV nessa população. Em seu estudo, de Sun et al¹ fornecem informações importantes sobre a carga global, regional e nacional de DCV entre jovens adultos jovens. Durante análise do Global Burden of Disease Study de 2019, os autores calcularam a incidência padronizada por idade, prevalência, DALYs (1 Daly = 1 ano de vida sadia perdido) e taxa de mortalidade de DCV em indivíduos, com idade entre 15 e 39 anos, de 1990 a 2019, e DALYs proporcionais de DCV atribuíveis a fatores de risco associados.

Eles observaram um declínio nos DALYs padronizados por idade – a cada 100.000 habitantes –, de 1257,5 para 990,6, e na taxa de mortalidade, de 19,8 para 15,1, para DCV referente ao período analisado. No entanto, a taxa de incidência padronizada por idade, de 126,7 para 129,9, e a taxa de prevalência de DCV, de 1477,5 para 1645,3, aumentaram significativamente no mesmo período. A taxa de prevalência foi mais alta em países com índice sociodemográfico baixo e médio-baixo e seu aumento ao longo do tempo foi mais rápido em comparação com países com índice sociodemográfico alto e médio-alto. Além disso, a pressão arterial sistólica, o índice de massa corporal e o colesterol de lipoproteína de baixa densidade

elevados foram os principais contribuintes para os DALYs para DCV mundiais, sendo a poluição atmosférica doméstica um contribuinte adicional em países com índice sociodemográfico baixo e médio-baixo¹.

Essas descobertas reforçam a importância da prevenção de DCV logo no início da vida. Na verdade, os comportamentos associados à saúde cardiovascular ou ao risco de DCV na meia-idade e acima são frequentemente estabelecidos na infância, adolescência ou início da idade adulta. Por exemplo, o início do tabagismo é comumente observado durante a adolescência, e os padrões alimentares e de atividade física na adolescência persistem na idade adulta. Portanto, definir e avaliar a saúde cardiovascular em crianças e adolescentes é desafiador².

Em 2010, a American Heart Association (AHA) introduziu o conceito de saúde cardiovascular, em reconhecimento às evidências sobre indivíduos de meia-idade e sem fatores de risco tradicionais de DCV, que contam com maior longevidade, sobrevida livre de morbidade, qualidade de vida relacionada à saúde na idade avançada e custos de saúde menores mais tardiamente na vida. Essa estrutura de saúde cardiovascular é definida com base em 7 métricas de saúde, incluindo 4 fatores de estilo de vida – não fumante, dieta saudável, atividade física em níveis-alvo e peso normal –, e 3 fatores clínicos – pressão arterial normal, glicose plasmática e níveis de colesterol no sangue – conforme mostrados em estudos epidemiológicos como associados à longevidade saudável².

Com base nessas métricas e com níveis específicos para crianças e adultos, a saúde cardiovascular é classificada como ideal, intermediária ou ideal. Na National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2009-2010 somente metade dos adolescentes dos Estados Unidos, com idade entre 12 e 19 anos, cumpriu cinco ou mais critérios para saúde cardiovascular ideal. Mais preocupante, 9 em cada 10 adolescentes consumiram uma dieta pobre³. Uma alta prevalência de fatores de risco cardiovascular também é observada em crianças e adolescentes de países de baixa e média renda⁴.

2. FATORES DE RISCO CARDIOVASCULAR COMPORTAMENTAIS

2.1 Inatividade física

Cerca de um terço da população adulta jovem do mundo, exceto na África e no Sul da Ásia, é considerada fisicamente inativa, principalmente devido à exibição excessiva de televisão (TV)⁵. Segundo o estudo CARDIA, 80% dos homens aos 18 anos estavam se exercitando, em comparação com apenas 40% das mulheres. No entanto, entre 18 e 30 anos houve um declínio progressivo na atividade física, mais pronunciado nos homens⁶. A explicação pode ser derivada do Young Finns Study (YFS), que mostrou que o tempo de TV estava aumentando em homens durante o envelhecimento, com uma tendência oposta entre as mulheres⁷.

Ao mesmo tempo, a atividade física em adultos jovens demonstrou efeitos positivos em uma pontuação de risco cardiovascular que consiste em fatores de risco cardiovasculares (FRCVs) tradicionais, como pressão arterial (PA), níveis de lipídios, índice de massa corporal (IMC) e hemoglobina glicada, semelhantes aos da população mais velha^{8,9}. Raitakari et al¹⁰ mostraram na coorte YFS que homens fisicamente ativos tinham maior proporção de colesterol de lipoproteína de alta densidade (HDL-C), em relação ao colesterol total do que homens inativos, enquanto a mudança em seu nível de atividade foi inversamente associada a mudanças nos níveis séricos de insulina e triglicerídeos. Dados semelhantes sobre alterações no nível de triglicerídeos também foram encontrados em mulheres.

No estudo CARDIA, cada redução na pontuação de atividade física resultou em um aumento de 2% na incidência de hipertensão, enquanto atingir o nível mais alto recomendado de atividade física pareceu ser protetor contra a hipertensão⁶. Seguindo estes resultados, recomenda-se 150 a 300 minutos de atividade física moderada ou 75 a 150 minutos de atividade física de intensidade vigorosa para reduzir o risco de doença cardiovascular aterosclerótica (DCVA) em todas as faixas etárias¹¹.

Porém, em dados obtidos em dois ensaios, os níveis de atividade física recomendados pelas diretrizes, em adolescentes previamente saudáveis, mostraram efeitos conflitantes na PA e nenhuma associação independente com o risco de DCVA na idade adulta^{12,13}. Apesar do efeito em um composto de fatores de risco tradicionais, incluindo PA, nenhuma correlação direta foi encontrada entre a aptidão cardiorrespiratória de adultos jovens e sua rigidez arterial ou espessura íntima-média (IMT) da artéria carótida – parâmetros vasculares, de outra forma associados à hipertensão e DCVA^{8,14}. O estudo CARDIA até mostrou uma correlação positiva entre a atividade física em adultos jovens e o aumento da pontuação de cálcio da artéria coronária (CAC), conhecido por sua associação a eventos cardiovasculares e mortalidade. Esse

aumento na pontuação CAC em adultos jovens foi, no entanto, dependente de outros FRCVs e não pode ser reproduzido na análise multivariada¹⁵.

2.2 Hábitos alimentares

Embora a prevalência de hábitos alimentares saudáveis esteja aumentando na população em geral nas últimas décadas, estudos sobre a população jovem europeia encontraram apenas 7–11% de adesão à dieta mediterrânica recomendada pelas diretrizes, com uma taxa significativamente menor entre os homens (2%), em comparação com as mulheres (14%)¹⁶. Resultados ainda piores foram apresentados na população dos Estados Unidos, com adesão quase ausente a dietas saudáveis entre os jovens adultos¹⁷.

Uma dieta subótima foi associada a um aumento de 64% em todas as mortes cardiometabólicas em indivíduos com idades entre 25 e 34 anos, com a maior proporção de mortes entre os que ingeriam de forma excessiva bebidas açucaradas e carne processada¹⁸. A exposição a esses produtos em indivíduos com idades entre 9 e 16 anos levou a um aumento de 16% no desenvolvimento de hipertensão, após um acompanhamento de 17 anos. A adesão a um padrão alimentar pouco saudável foi associada ao aumento dos níveis de marcadores pró-inflamatórios desde a infância e ao aumento do risco cardiometabólico mais tarde na vida^{19,20}.

O alto consumo de centeio, batata, manteiga, salsichas, leite e café foi independentemente associado a um maior colesterol total e de lipoproteína de baixa densidade (LDL-C), apolipoproteína-B e proteína C-reativa²¹. Por outro lado, a alta adesão à dieta mediterrânea reduziu o IMC e melhorou os níveis de glicose e PA em homens jovens²². Outros padrões alimentares saudáveis, como a dieta DASH, vegetais e frutas, grãos integrais, laticínios com baixo teor de gordura, peixes, aves, feijões e nozes, reduziram até 65% o risco de pré-diabetes em adultos jovens, após um acompanhamento de longo prazo²³.

A análise recente de uma população jovem do estudo CARDIA mostrou que uma dieta geral rica em nutrientes e centrada em vegetais, começando na idade adulta jovem (18 a 30 anos), está associada a um menor risco de DCVA na meia-idade. A assinatura metabólica de uma dieta pouco saudável, incluindo catabólitos e metabólitos relacionados aos alimentos do microbioma intestinal e do metabolismo hepático/lipídico, foi relacionada ainda mais ao risco de ASCVD a longo prazo do que a própria dieta, independentemente de outros FRCV tradicionais^{24,25}.

2.3 Tabagismo

O uso de tabaco em adultos jovens corresponde à idade mínima legal para compra, sendo duplicado em adultos, com idades entre 18 e 20 anos, em comparação com adolescentes. A prevalência do tabagismo masculino diminuiu ligeiramente, devido ao aumento das taxas de tabagismo em mulheres jovens de países africanos, asiáticos e sul-americanos²⁶. Ensaios longitudinais em adultos jovens mostraram uma relação causal entre tabagismo e DCVA, independentemente dos níveis de colesterol, com um aumento dependente da dose no risco de IM agudo entre adultos jovens fumantes com idade <45 anos²⁷. Uma associação linear também foi observada entre a idade de início do tabagismo e mortalidade cardiovascular, quando cada ano de atraso foi associado a um risco cardiovascular 4% menor²⁸.

Além disso, a exposição passiva ao fumo no início da vida foi associada a FRCVs, como disfunção endotelial, aumento da PA, inflamação e intolerância à glicose²⁹. Esses efeitos foram ainda mais pronunciados em mulheres jovens, em comparação com homens jovens ou mais velhos³⁰. Assim, apesar de nunca fumarem, os adultos jovens expostos ao fumo passivo na infância apresentaram um risco CV significativamente aumentado³¹. Ao mesmo tempo, a cessação do tabagismo melhora o prognóstico da DCVA na população jovem, reduzindo o risco de morte atribuível ao tabagismo em 90%, sendo, portanto, recomendada para a prevenção da doença³².

2.4 Distúrbios do sono

A prevalência e as consequências dos distúrbios do sono entre adultos jovens têm sido cada vez mais reconhecidas nas últimas décadas. Em um estudo populacional, pelo menos um distúrbio do sono estava presente em 41% das mulheres jovens e 42,3% dos homens. O distúrbio do sono mais comum foi a apneia obstrutiva do sono (AOS) em homens (26,9%) e a insônia crônica em mulheres (19,3%)³³. Estudos dos Estados Unidos e países europeus confirmam esses resultados, com 30 a 35% dos adultos jovens sofrendo de distúrbios do sono, mostrando até mesmo um ligeiro aumento na prevalência feminina durante os últimos anos³⁴.

Foi descoberto que os distúrbios do sono estavam associados a maiores IMC e gordura corporal, resistência à insulina e risco cardiovascular geral em adultos jovens³⁵. Por outro lado, o tratamento da AOS, com uma intervenção de pressão positiva nas vias aéreas, demonstrou reduzir o tônus arterial e melhorar a função endotelial e a função cardíaca diastólica³⁶. Medidas de higiene do sono e encaminhamento para um especialista em sono são recomendadas para atingir uma duração de sono adequada de 7 a 9 h em adultos jovens³⁷. Como os distúrbios do sono têm relação com condições psiquiátricas, tabagismo e abuso de substâncias em adultos jovens é recomendado buscar terapia para superar esses fatores³⁸.

3. DOENÇAS RELACIONADAS À DOENÇA CARDIOVASCULAR ATEROSCLERÓTICA

3.1 Obesidade

A obesidade começa na primeira infância, com uma prevalência masculina em crianças de 6 a 11 anos e um alinhamento de gênero adicional na fase adulta jovem, com uma taxa ligeiramente maior de obesidade grave em mulheres, em comparação aos homens^{39,40}. A obesidade também atingiu cerca de 30% dos jovens adultos nos Estados Unidos, em 2010, registrando um aumento de até 40,9% na última década, com uma alta prevalência de obesidade visceral em homens, devido, em parte, a uma regulação dependente de estrogênio da proliferação e diferenciação de células adiposas⁴¹.

Um aumento de peso durante a fase adulta inicial é ainda maior em países em desenvolvimento⁴⁰. Esses números são alarmantes, considerando que a obesidade está correlacionada à mortalidade cardiovascular em todas as idades, com a taxa de risco aumentando de 2,31 em adultos com sobrepeso, com idade entre 18 a 39 anos, para 8,36 em adultos jovens com obesidade grave⁴².

Entre os FRCV, uma correlação em adultos jovens foi observada entre obesidade e rigidez arterial, resistência à insulina e inflamação crônica⁴³. A análise do YFS sugere que a exposição à obesidade durante a infância resultou em um risco maior de desenvolver outras doenças relacionadas à DCVA – como hipertensão, DM e dislipidemia –, mesmo após atingir o peso normal mais tarde na vida⁴⁴.

Além disso, a coorte MESA mostrou que apenas o IMC inicial aos 20 anos, mas não aos 40 anos, foi relacionado a um risco maior de DCVA mais tarde na vida⁴⁵. Atualmente, não há estratégias de tratamento específicas para a população adulta jovem, no entanto, a intervenção precoce com cirurgia bariátrica mostrou o impacto maior no risco cardiovascular, em relação com outras abordagens de tratamento e coortes mais velhas⁴⁶.

3.2 Dislipidemia

Em ensaios recentes, a prevalência de dislipidemia foi de 22,9% e 36,1%, de acordo com as diferentes coortes de adultos jovens, sendo menor nos países desenvolvidos e maior nos países em desenvolvimento, durante a última década^{47,48}. O impacto da dislipidemia no risco geral de DCVA foi confirmado por estudos de randomização mendeliana, enquanto na coorte CARDIA, o nível médio de LDL-C, entre 20 e 35 anos, se correlacionou com a pontuação CAC mais tarde na vida^{49,50}.

Dados agrupados de seis grandes estudos de coorte prospectivos também mostraram que, embora a exposição ao LDL-C elevado na idade de 18 a 39 anos tenha previsto o aumento do risco de DCVA, independentemente de outros FRCVs, nenhuma associação foi encontrada quando os indivíduos foram expostos após os 40 anos⁵¹. A maior associação entre níveis de LDL e futuros eventos cardiovasculares em adultos jovens pode indicar que o nível de LDL está mais ligado ao histórico genético, quando comparado em indivíduos mais velhos⁵².

Muitas vezes, isso faz com que a hipercolesterolemia familiar (FH) autossômica dominante, seja subestimada e subtratada em adultos jovens. A prevalência geral de sua forma mais comum, a FH heterozigótica (HeFH), é de cerca de 1:250 pacientes, dos quais 20 a 25% são crianças/adolescentes⁵³. O aumento da pontuação CAC decorrente da progressão aterosclerótica foi identificado em quase 40% dos pacientes com FH com idade entre 20 e 45 anos⁵⁴. A FH também foi detectada em quase 10% dos pacientes com IM prematuro e um aumento persistente dos níveis de LDL-C foi observado por até 20 anos antes do evento cardiovascular, sugerindo que 50% da DCVA poderia ter sido prevenida com seu tratamento precoce^{55,56}.

Foi demonstrado que adultos jovens com FH, tratados dos 8 aos 10 anos de idade, desenvolveram apenas 1% de eventos cardiovasculares no início da idade adulta, em relação a 26% de seus pais, tratados tardiamente⁵⁷. Portanto, as diretrizes da ESC recomendam o início

precoce do tratamento hipolipemiante em indivíduos com FH a partir dos 10 anos de idade¹¹. Apesar disso, uma análise recente mostrou que a HeFH na população em geral é detectada geralmente muito tarde, com a idade do diagnóstico de cerca de 44 anos⁵⁸.

A prevalência de outra forma genética de dislipidemia, a hiperlipoproteinemia (a), definida como níveis de lipoproteína (a) (Lp(a)) >50 mg/dL, varia de 10% a 30% em diferentes países. Os níveis de Lp(a) são relativamente estáveis na idade adulta e cerca de 5 a 10% mais altos em mulheres do que em homens, aumentando principalmente durante a gravidez^{59,60}. Altos níveis de Lp(a) são um fator de risco estabelecido de DCVA, independentemente dos níveis de LDL-C e outros fatores de risco tradicionais⁵⁹.

A coorte YFS também descobriu que os níveis de Lp(a) >30 mg/dL geraram um aumento quase 2 vezes maior no risco de DCVA de início na idade adulta. O mecanismo pelo qual Lp(a) aumenta o risco de DCVA permanece obscuro. Uma associação com a espessura da camada íntima média carotídea (C-IMT), demonstrada em adultos jovens com outras dislipidemias de coortes agrupadas do YFS e do Bogalusa Heart Study, não foi encontrada no caso de Lp(a) elevada⁶¹, sugerindo um mecanismo diferente na progressão da DCVA, que pode incluir disfunção endotelial, aumento da inflamação e trombogenicidade, parcialmente impulsionada pela homologia da Lp(a) com o plasminogênio⁶².

Notavelmente, os níveis de Lp(a) foram associados a um risco de acidente vascular cerebral isquêmico não aterosclerótico recorrente em crianças, o que ressalta a importância das propriedades protrombóticas da Lp(a) em populações mais jovens⁶³. As diretrizes atuais recomendam a medição de Lp(a) pelo menos uma vez nos adultos para identificar os que apresentam níveis muito altos (>180 mg/dL), que podem ter risco de DCVA e de atingir o de HeFH⁶⁴. Mas, para crianças e adultos jovens, o teste de Lp(a) é recomendado apenas em casos selecionados, com outros fatores de risco concomitantes de DCVA. Uma terapia específica ainda não foi desenvolvida⁶⁵.

Entre outros distúrbios lipídicos, os níveis de triglicerídeos >150 mg/dL foram relacionados a um risco 2 vezes maior de IM prematuro e mortalidade por todas as causas em adultos jovens, nos quais a hipertrigliceridemia é causada por uma combinação de defeitos genéticos subjacentes^{66,67}. Apesar da falta de estratégias de tratamento específicas para adultos jovens, a intervenção precoce é recomendada a partir dos 20 anos, especialmente em pacientes com risco elevado de DCVA ou níveis de triglicerídeos >500 mg/dL⁶⁸.

No geral, apenas 10,6% da população adulta jovem com dislipidemia está sendo tratada, principalmente devido à falta de sistemas de pontuação de risco apropriados. Segundo as diretrizes da ESC, o início do tratamento na dislipidemia não familiar deve ser baseado na avaliação de risco cardiovascular de 10 anos¹¹. Porém, essas pontuações são reservadas para indivíduos com idade >40 anos. Atualmente, os especialistas recomendam uma estimativa mais precoce do risco ao longo da vida para indivíduos com idade entre 20 e 39 anos, usando novas pontuações de risco, com foco na mudança do estilo de vida e consideração de tratamento hipolipemiante para aqueles com histórico familiar de DCVA prematura e LDL-C >4,1 mmol/L⁶⁹.

É importante ressaltar que em mulheres jovens o uso de tratamento hipolipemiante é recomendado para aquelas que não estão planejando uma gravidez ou fazem uso de contracepção adequada⁷⁰. Mesmo quando corrigida mais tarde, a dislipidemia na infância e na idade adulta jovem aumenta o desenvolvimento futuro da placa aterosclerótica, levando à extrema importância do diagnóstico e tratamento precoces⁷⁰.

3.3 Hipertensão

A hipertensão em idade jovem está associada ao desenvolvimento precoce de DCVA e a um risco aumentado de mortalidade cardiovascular a longo prazo, o que também foi comprovado em estudos de randomização mendeliana^{72,73}. Assim, no estudo CARDIA, a PA elevada na idade de 18 a 30 anos foi associada ao aumento da pontuação CAC, independentemente dos níveis de PA ou durante o acompanhamento de 25 anos⁷⁴. Da mesma forma, na coorte HAHS na idade jovem adulta, a PA sistólica foi progressivamente associada ao aumento do risco de morte por todas as causas e cardiovasculares, mesmo se ajustada para a PA na meia-idade⁷⁵.

Um dos principais efeitos fisiopatológicos da PA alterada, no risco de DCVA em adultos jovens, corresponde ao seu impacto hemodinâmico na rigidez arterial, que, nessa população, demonstrou ser um marcador precoce do desenvolvimento de hipertensão e resistência à insulina, após um acompanhamento de 7 anos, além de um marcador de hipertensão mascarada em crianças e adolescentes^{76,77}. A relação entre PA e rigidez arterial também é bidirecional, com o aumento da PA na infância e adolescência resultando em aumento da rigidez arterial na idade

adulta⁷⁸. A própria rigidez arterial se tornou um fator de risco emergente para DRC e DCVA, sendo recomendada para avaliação de risco cardiovascular, particularmente em adultos jovens⁷⁹.

Apesar de sua implicação prognóstica, o controle da PA é muito menos adequado em adultos de 18 a 39 anos, em comparação com aqueles com mais de 40 anos⁸⁰. A prevalência atual de hipertensão autorrelatada, nos Estados Unidos, foi de 11,5% dos indivíduos com idade entre 20 e 44 anos, com predominância em homens e na população negra não hispânica, e permanece estável, em contraste com uma prevalência crescente e constante em países em desenvolvimento⁸¹. Devido à conscientização muito baixa entre os adultos jovens – apenas em 25 a 32% dessa população, dependendo do gênero –, a prevalência da hipertensão aumenta até 20% quando controlada sistematicamente, como foi observado no estudo CARDIA⁸². O fenótipo mais prevalente em adultos jovens é a hipertensão sistólica isolada (HSI), atingindo quase 95% da população e com um curso clínico menos maligno do que os outros tipos de hipertensão⁸³.

Assim, o risco de DCVA em homens jovens com HSI foi considerado tão baixo quanto em pacientes com pré-hipertensão, e em mulheres jovens apenas ligeiramente acima desse nível. Ao mesmo tempo, a pré-hipertensão com valores de PA altos-normais (130–139/85–89 mmHg) ainda carrega um risco aumentado de desenvolvimento de hipertensão mais tarde na vida – em >20% dos adultos jovens com pré-hipertensão em comparação com 3% sem pré-hipertensão⁸⁴.

Causas secundárias de hipertensão são mais comuns em idades jovens. Em uma pequena coorte de jovens adultos, com idade <45 anos, hospitalizados por acidente vascular cerebral agudo, o aldosteronismo primário foi observado em 13% dos pacientes⁸⁵. Em outra coorte de adultos com idade <40 anos, a hipertensão secundária foi identificada em mais de 30% dos casos, com aldosteronismo primário e displasia fibromuscular sendo as causas mais frequentes. Uma prevalência maior foi encontrada em mulheres, com a contracepção sendo um fator de risco adicional para hipertensão em uma em cada cinco mulheres⁸⁶.

De acordo com as diretrizes da ESC, apenas pacientes jovens de alto risco com PA > 140/90 mmHg devem ser tratados clinicamente com cautela para medicamentos que causam disfunção erétil em homens e efeitos teratogênicos em mulheres férteis⁸⁷. Porém, o tratamento conta somente com cerca de 34% de adesão e, mesmo quando tratados de forma ideal, os jovens adultos preservam um risco elevado de DCVA a longo prazo^{88,89}.

3.4 Doença renal crônica

A prevalência global da doença renal crônica (DRC) atinge cerca de 6% de jovens adultos, com idade <40 anos, com uma distribuição semelhante entre os sexos. Devido a uma estimativa não linear da TFG dependente da idade, uma nova equação foi desenvolvida especificamente para essa população^{90,91}. Em alguns casos, o histórico genético, como polimorfismos APOL1 em descendentes de africanos, aumenta o risco de DRC e DCVA relacionada à DRC⁹². Porém, outros FRCVs são responsáveis pela DRC, a exemplo da hipertensão e do DM, que contribuem para a progressão da DRC em jovens adultos, com presença mais acentuada em homens^{93,94}. Dados de um estudo relacionado a jovens adultos coreanos, com idade entre 20 e 39 anos, a maioria dos indivíduos com maior risco de DRC também eram obesos⁹⁵.

Adolescentes com doença renal em estágio terminal (DRT) têm um índice de sobrevivência de 79% em 10 anos, resultando em uma mortalidade cardiovascular 30 vezes superior em relação à população em geral⁹⁶. Em um estudo de coorte transversal de crianças e jovens adultos com DRC, estágio 4–5, 69,5% dos pacientes com DRC e 88,3% dos pacientes em diálise tinham pelo menos um marcador de DCVA, incluindo aumento da C-IMT, rigidez arterial ou pontuação CAC⁹⁷. Na coorte de pacientes com DRT, dessa vez com idade entre 20 e 30 anos, quase 19% das mortes foram relacionadas ao coração⁹⁸.

A DRC também possui um efeito negativo direto no sistema cardiovascular desde infância, com alto grau de deposição de cálcio na mídia e aumento da rigidez arterial⁹⁹. Em pacientes mais velhos, o uso de ligantes de fosfato não baseados em cálcio foi associado à diminuição da mortalidade cardiovascular e calcificação vascular, em comparação aos ligantes de fosfato baseados em cálcio. Esses resultados são importantes para a população de jovens adultos, devido à deposição precoce de cálcio vascular. Por outro lado, o crescimento esquelético e o acúmulo de cálcio nesses indivíduos podem afetar o equilíbrio do cálcio e precisam ser estudados mais profundamente¹⁰⁰.

3.5 Diabetes mellitus

O DM, como um dos principais FRCVs, desempenha um papel importante no desenvolvimento de DCVA em jovens. Apesar de uma prevalência relativamente baixa de 4,1% na coorte NHANES, resultados alarmantes são relatados em estudos sobre a incidência de pré-diabetes, com tendências crescentes em jovens adultos na última década¹⁰¹. Assim, 25% dos jovens adultos, com idades entre 19 e 34 anos, tinham pré-diabetes, com uma prevalência maior em homens em relação às mulheres (29,1% vs. 18,8%)¹⁰². Ao mesmo tempo, a mortalidade cardiovascular aumenta em jovens adultos com DM1, com idades entre 21 e 30 anos, além de homens com DM2, com idades entre 21 e 30 anos, e mulheres com DM2, com idades entre 31 e 40 anos¹⁰³. Jovens adultos com DM2 têm um prognóstico cardiovascular pior do que os pacientes com DM1 e uma taxa de progressão mais elevada do que os adultos mais velhos com DM2¹⁰⁴.

Pacientes jovens com DM apresentam os primeiros sinais de dano vascular com aumento da rigidez arterial e CAC, sendo e são mais propensos a ter obesidade grave, altos níveis de lipídios no sangue e controle precário da PA, quando comparados a pacientes mais velhos, com um risco ainda maior de DCVA¹⁰⁵⁻¹⁰⁷. Uma grande parcela de pacientes diagnosticados com DM1 na infância ou na idade jovem adulta também desenvolve posteriormente resistência à insulina e dislipidemia semelhante à DM2¹⁰⁸. Atualmente, em jovens adultos (<40 anos) com DM, o tratamento hipolipemiante é recomendada quando o LDL-C >2,6 mmol/L, enquanto para pacientes com idade <30 anos o início do mesmo tratamento deve ser baseado no risco individual devido à relativa falta de evidências. Ensaios de redução da PA em pacientes relativamente jovens com DM1 mostraram alguns efeitos renoprotetores, mas não foram graves o suficiente para investigá-los nos resultados cardiovasculares⁹⁷.

Resultados micro e macrovasculares de longo prazo no DM são melhorados com um controle glicêmico mais rigoroso. Em um estudo intervencionista de controle glicêmico intensivo versus convencional, em jovens pacientes com DM1 e idade, em média, de 27 anos, o tratamento intensivo foi associado a menor mortalidade cardiovascular¹⁰⁹. Mesmo assim, os dados estatísticos atuais não mostram melhora no controle glicêmico na população adulta jovem, com apenas 56% dos pacientes atingindo as metas do tratamento. Novas estratégias de tratamento antiglicêmico, por sua vez, mostraram um efeito positivo significativo na redução do risco cardiovascular independentemente do nível de açúcar no sangue¹¹⁰.

3.6 Doenças autoimunes e inflamatórias

Doenças inflamatórias sistêmicas e outras doenças inflamatórias crônicas, embora raras, são muito mais prevalentes entre mulheres jovens e demonstraram aumento nos riscos de DCVA prematura¹¹¹. Uma meta-análise sobre 19 doenças autoimunes mostrou que o risco relativo de DCVA foi pelo menos 50% maior em jovens adultos, com idade <45 anos, em relação a subgrupos mais velhos¹¹². Jovens adultos sem FRCVs tradicionais, mas com doença inflamatória crônica, tiveram risco de DCVA até 7 vezes maior, quando comparados com pacientes da mesma idade sem doença inflamatória crônica. O grupo de IM precoce com doença inflamatória crônica era composto por mais mulheres¹¹³⁻¹¹⁵.

Mesmo sem doença inflamatória crônica, a presença de inflamação de baixo grau continua sendo um FRCV significativo, induzindo a progressão da aterosclerose¹¹⁶. Com isso, a inflamação se tornou o foco do tratamento em pacientes com progressão de DCVA, enquanto os dados para prevenção primária de DCVA são limitados à ação anti-inflamatória das estatinas em adultos mais velhos^{117,118}.

4. RASTREIO DE DOENÇA CARDIOVASCULAR ATEROSCLERÓTICA

Evidências crescentes mostram que a exposição a níveis mais altos de PA e colesterol leva a um risco geral aumentado de DCVA em jovens adultos. No entanto, os gráficos atuais SCORE e SCORE2 tendem a subestimar o risco cardiovascular nessa população. Uma previsão de risco prolongada de 30 anos mostra uma reclassificação ligeiramente melhorada em jovens adultos, em comparação com a avaliação comum de risco de DCVA de 10 anos¹¹⁹.

Para superar o peso da idade nas equações tradicionais de risco cardiovascular, uma pontuação combinada de risco clínico-biológico PDAY foi desenvolvida em indivíduos de 18 a 30 anos, acompanhados por 15 anos. Essa pontuação de risco incluiu idade, sexo, não-HDL-C, HDL-C, DM, hipertensão, tabagismo e obesidade¹²⁰. Aplicada à coorte CARDIA, ela mostrou uma boa predição de DCVA em jovens adultos. A adição da pontuação CAC à equação apresentou uma predição melhorada em ambos os sexos, com um melhor valor preditivo positivo em mulheres e um melhor valor preditivo negativo em homens^{121,122}.

Para ajudar a reestratificar o risco cardiovascular em pacientes com HF devido à variabilidade do fenótipo e à subestimação dos riscos com pontuações comuns, foi estabelecida a equação SAFEHEART com alto poder de predição¹²³. Semelhante aos dados anteriores, a adição da pontuação CAC às variáveis clínico-biológicas da equação SAFEHEART foi associada a uma melhora adicional de 45,4% na reclassificação líquida da DCVA incidente¹²⁴.

Outros parâmetros vasculares são atualmente implementados para avaliação de risco cardiovascular na população jovem. Assim, jovens adultos com menor C-IMT apresentaram melhores métricas de saúde cardiovascular¹²⁵. A rigidez arterial mostrou um alto valor preditivo para o desenvolvimento de DCVA e é recomendada pelas diretrizes para avaliação de risco cardiovascular em jovens adultos. Conforme mencionado, a pontuação CAC também é utilizada nas equações de risco clínico, para melhor estratificação de risco de DCVA em jovens adultos¹²⁶. Como o CAC corresponde a lesões ateroscleróticas já desenvolvidas, sua aplicação é mais útil em homens jovens com FRCVs, com menos de 37 anos ou homens saudáveis, com menos de 42 anos e idade ainda maior para mulheres¹²⁷.

Novas abordagens preventivas, como as pontuações de risco poligênicas (PRS), foram propostas para melhorar a redefinição de risco e a previsão de DCVA e dar suporte a uma estratégia preventiva precoce em jovens adultos¹²⁸. As PRS combinam os efeitos de múltiplas variantes de nucleotídeo único, não causadoras de uma doença específica por si mesmas, em um perfil genético cumulativo em risco de desenvolver uma determinada doença. A granularidade das PRS melhorou nos últimos anos, passando de seis variantes, nas primeiras pontuações genéticas, para milhões de variantes¹²⁹. Porém, ainda não existem evidências suficientes para dar suporte à utilidade clínica das PRS, devido à falta de concordância sobre genes e polimorfismos e um valor de previsão relativamente modesto dessas pontuações¹³⁰. Assim, a adição de PRS a um modelo padrão melhorou a reclassificação de risco, mas essa combinação não teve melhor desempenho do que fatores de risco modificáveis comuns, como PA, HDL-C, triglicerídeos, tabagismo e circunferência da cintura^{131,132}.

5. DIFERENÇAS RELACIONADAS AOS GÊNEROS

O impacto de gênero na DCVA é motivado por diferenças em muitos níveis, incluindo vias celulares, idade biológica e fatores ambientais e, principalmente, pela ação dos hormônios sexuais¹³³.

5.1 Hormônios e disfunção hormonal

Os estrogênios endógenos são considerados ateroprotetores em ambos os sexos, por meio da vasodilatação dependente de NO aumentada, além da redução da fibrose e do estresse oxidativo¹³⁴. Devido ao seu efeito no tecido adiposo e no metabolismo lipídico, os estrogênios reduzem significativamente o risco cardiovascular em mulheres na pré-menopausa em comparação aos homens. A menopausa precoce em mulheres e os baixos níveis de estradiol em homens jovens e de meia-idade aumentaram a mortalidade cardiovascular^{135,136}. Ao mesmo tempo, os anticoncepcionais orais combinados contendo estrogênio, embora aumentem o risco de hipertensão, trombose venosa e a incidência geral de DCVA em mulheres mais velhas e mulheres jovens com FRCVs, tendem a ter um efeito neutro quando usados em mulheres jovens saudáveis^{137,138}. Por outro lado, dados de estudos epidemiológicos sobre o efeito da testosterona endógena no risco de DCVA em homens e mulheres jovens são contraditórios^{139,140}.

A disfunção erétil, causada parcialmente pela diminuição dos níveis de testosterona, está presente em cerca de 7 a 29% dos homens, com idades entre 20 e 29 anos, e 6 a 47%, na idade de 30 a 39 anos¹⁴¹. Como um marcador de disfunção vascular geral, a disfunção erétil se correlaciona com a incidência de hipertensão, dislipidemia, DM e eventos de DCVA. No entanto, a substituição exógena de testosterona mostrou efeitos conflitantes no risco de DCVA em homens jovens e precisa de mais investigação¹³⁹. Além disso, o hiperandrogenismo, que se desenvolve em mulheres jovens com síndrome do ovário policístico (SOP), se correlaciona com o risco de obesidade, diabetes, dislipidemia, hipertensão e DCVA e deve ser tratado adequadamente^{142,143}.

A suplementação com esteroides anabolizantes é usada principalmente em pessoas com menos de 30 anos, com forte prevalência no sexo masculino¹⁴⁴. Leva à elevação da PA e a alterações aterogênicas no metabolismo lipídico¹⁴⁵, aumentando o risco cardiovascular geral, devendo ser evitada, especialmente em pacientes com outros FRCVs^{146,147}.

5.2 Fatores de risco cardiovascular convencionais

Geralmente, os homens têm um risco cardiovascular maior do que as mulheres com base nos resultados dos projetos SCORE, com uma maior taxa de tabagismo, risco de obesidade visceral, hipertensão e progressão da DRC, enquanto as mulheres jovens têm maior mortalidade relacionada à hipertensão e obesidade grave. Os FRCVs específicos relacionados ao gênero da população jovem incluem o transtorno hipertensivo da gravidez (DHG) e o DM gestacional (DMG)¹⁵⁵.

O DHG é a principal causa de mortalidade e morbidade materna, que afeta globalmente 116,4 por 100.000 mulheres em idade fértil, com uma incidência 2 vezes maior na última década, observado entre mulheres grávidas jovens com idades entre 20 e 24 anos¹⁵⁶. O DHG está associado a um maior risco de DRC, DM e DCVA e deve ser tratado de acordo com as metas gerais de PA, com medicamentos não teratogênicos¹⁵⁵.

A prevalência de DMG varia entre 9% e 26% das gestações, com um risco duas vezes maior de DM2 e eventos cardiovasculares, em comparação com gestações sem complicações^{157,158}. Além disso, o risco cardiovascular aumentado em mulheres que sofreram de DMG se manifesta mesmo sem DM2 mais desenvolvido¹⁵⁹. Mulheres com hiperglicemia transitória devem prevenir o risco de DMG por meio de dieta e exercícios, enquanto o DMG já desenvolvido deve ser tratado com insulina ou antidiabéticos orais não teratogênicos^{159,160}.

5.3 Prognóstico e tratamento cardiovascular

Um risco cardiovascular de 10 anos em uma população aparentemente saudável, na faixa etária de 40 anos e de ambos os sexos, é inferior a 5%, independentemente do status de tabagismo. No entanto, o risco cardiovascular de 30 anos em jovens adultos é significativamente maior em homens, passando de 1% em mulheres de 20 anos, não fumantes, para 26% em homens fumantes de 40 anos¹⁶¹.

Por outro lado, a função arterial em mulheres com cerca de 32 anos de idade foi considerada mais vulnerável a FRCVs, como hiperglicemia ou síndrome metabólica, em comparação com homens da mesma idade¹⁶¹. Essa predisposição vascular pode explicar a perda da vantagem de gênero no risco cardiovascular em jovens mulheres com DM. O metabolismo de medicamentos também se altera entre os gêneros, com base nas diferenças no peso corporal, composição de gordura e diversas atividades enzimáticas influenciadas por hormônios sexuais¹⁶².

Porém, não foram encontradas diferenças relevantes específicas de gênero nos efeitos terapêuticos dos medicamentos ou na adesão a esses medicamentos^{162,163}. Embora a concentração plasmática de estatinas tenha sido 15 a 20% maior em mulheres do que em homens, isso não levou a diferenças na eficácia da terapia entre os gêneros. Portanto, ajustes de dose relacionados ao gênero de medicamentos cardiovasculares padrão não são recomendados¹⁶³.

6. PREVENÇÃO DE DOENÇAS CARDIOVASCULARES EM ADOLESCENTES E JOVENS ADULTOS

Várias intervenções em toda a população para prevenção primordial de DCV mostraram resultados positivos. Isso inclui regulamentações estatutárias que restringem o marketing de alimentos e bebidas não saudáveis para crianças, aumento de impostos para limitar o consumo de produtos alimentícios altamente processados e não saudáveis, subsídios para produtos mais saudáveis, como frutas e vegetais e alimentos básicos para apoiar a nutrição de pessoas com renda mais baixa, incentivos na cadeia de suprimentos para apoiar a produção de alimentos saudáveis e rotulagem nutricional para ajudar os consumidores a fazer escolhas alimentares mais saudáveis^{164,165}.

Iniciativas de nutrição e atividade física em escolas, juntamente com campanhas de marketing social focadas nos pais, também demonstraram ter impacto positivo nos estilos de vida de crianças e adolescentes. Campanhas e intervenções de saúde pública para prevenir a iniciação ao tabagismo e promover sua cessação devem ser reforçadas. Também é importante enfrentar os novos desafios de saúde associados aos produtos alternativos de tabaco e cigarros eletrônicos cada vez mais populares¹⁶⁵.

Para serem bem-sucedidas, as intervenções baseadas na população precisam ser adaptadas ao contexto local, com atenção especial à sua sustentabilidade, e apoiadas por uma forte liderança e políticas multiníveis. Além disso, sua implementação e eficácia devem ser continuamente monitorizadas e avaliadas para melhoria estratégica. Uma forte defesa é particularmente necessária em países de baixo e médio rendimento, onde o fardo das doenças

transmissíveis, maternas e neonatais ainda é elevado e as DCV ainda não são consideradas uma prioridade máxima de saúde pública¹⁶⁵.

As mudanças econômicas, tecnológicas e sociais em andamento exigem uma revisão constante e uma possível atualização das intervenções de saúde pública. As tecnologias digitais representam uma grande oportunidade para a promoção da saúde entre adolescentes e jovens adultos. Com o alcance global e a integração das tecnologias digitais em suas vidas, as intervenções eletrônicas de saúde (eHealth) têm o potencial de fornecer intervenções de prevenção de DCV em uma escala muito grande por meio de smartphones, smartwatches, rastreadores de atividade e tablets¹⁶⁶.

Como os adolescentes e jovens adultos geralmente têm boa saúde, eles podem ser menos receptivos às mensagens de promoção da saúde ou menos motivados a priorizar sua saúde a longo prazo. Esse problema pode ser parcialmente superado por seu envolvimento na criação e promoção de intervenções de eHealth e por meio da defesa dos jovens¹⁶⁶.

Conforme demonstrado pela análise Global Burden of Disease Study de 2019, além dos fatores de risco cardiovascular tradicionais, como pressão arterial sistólica elevada, índice de massa corporal elevado e colesterol de lipoproteína de baixa densidade elevado, que são os principais impulsionadores da carga global de DCV, os fatores de risco cardiovascular não tradicionais, como a poluição do ar em países de baixa renda, não devem ser negligenciados¹. A poluição do ar é um grande problema de saúde pública, particularmente na África Subsaariana, onde uma grande proporção da população ainda depende de combustíveis sólidos para iluminação, aquecimento e cozimento. São necessários mais esforços para aumentar a conscientização da população sobre os problemas de saúde associados à poluição do ar, para aumentar o acesso a soluções de cozinha limpas e promover melhor ventilação doméstica¹⁶⁷.

REFERÊNCIAS

1. Sun J, Qiao Y, Zhao M, Magnussen CG, Xi B. Global, regional, and national burden of cardiovascular diseases in youths and young adults aged 15–39 years in 204 countries/territories, 1990–2019: a systematic analysis of Global Burden of Disease Study 2019. *BMC Med.* 2023;21:222.
2. Lloyd-Jones DM, Hong Y, Labarthe D, Mozaffarian D, Appel LJ, Van Horn L, Greenlund K, Daniels S, Nichol G, Tomaselli GF, et al. Defining and setting national goals for cardiovascular health promotion and disease reduction: the American Heart Association's strategic Impact Goal through 2020 and beyond. *Circulation.* 2010;121:586–613.
3. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, de Ferranti S, Després JP, Fullerton HJ, Howard VJ, et al. Heart disease and stroke statistics–2015 update: a report from the American Heart Association. *Circulation.* 2015;131:e29-322.
4. Noubiap JJ, Nansseu JR, Lontchi-Yimagou E, Nkeck JR, Nyaga UF, Ngouo AT, Tounouga DN, Tianyi FL, Foka AJ, Ndoadoumgué AL, Bigna JJ. Global, regional, and country estimates of metabolic syndrome burden in children and adolescents in 2020: a systematic review and modelling analysis. *Lancet Child Adolesc Health.* 2022;6:158–70.
5. Aggarwal R, Yeh RW, Maddox KEJ, Wadhera RK. Cardiovascular risk factor prevalence, treatment, and control in US adults aged 20 to 44 Years, 2009 to March 2020. *JAMA.* 2023;329:899–909.
6. Nagata JM, Vittinghoff E, Petree Gabriel K, Garber AK, Moran AE, Sidney S, et al. Physical activity and hypertension from young adulthood to middle age. *Am J Prev Med.* 2021;60:757–765.
7. Yang X, Kankaanpää A, Biddle SJH, Hirvensalo M, Helajarvi H, Kallio J, et al. Tracking of television viewing time during adulthood: the young Finns study. *Med Sci Sports Exerc.* 2017;49:71–77.
8. Königstein K, Büschges JC, Sarganas G, Krug S, Neuhauser H, Schmidt-Trucksäss A. Exercise and carotid properties in the young - the KiGGS-2 study. *Front Cardiovasc Med.* 2022.

9. Rao P, Belanger MJ, Robbins JM. Exercise, physical activity, and cardiometabolic health: insights into the prevention and treatment of cardiometabolic diseases. *Cardiol Rev.* 2022;30:167–178.
10. Raitakari OTKV, Porkka KV, Taimela S, Telama R, Rasanen L, Vilkari JS. Effects of persistent physical activity and inactivity on coronary risk factors in children and young adults: the cardiovascular risk in young Finns study. *Am J Epidemiol.* 1994;140:195–205.
11. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J.* 2021;42:3227–3337.
12. Barker AR, Gracia-Marco L, Ruiz JR, Castillo MJ, Aparicio-Ugarriza R, Gonzalez-Gross M, et al. Physical activity, sedentary time, TV viewing, physical fitness and cardiovascular disease risk in adolescents: the HELENA study. *Int J Cardiol.* 2018;254:303–309.
13. Wellman RJ, Sylvestre MP, Abi Nader P, Chiolo A, Mesidor M, Dugas EN, et al. Intensity and frequency of physical activity and high blood pressure in adolescents: a longitudinal study. *J Clin Hypertens.* 2020;22:283.
14. Haapala EA, Lee E, Karppinen J, Skog H, Valtonen M, Kujala UM, et al. Associations of cardiorespiratory fitness, body composition, and blood pressure with arterial stiffness in adolescent, young adult, and middle-aged women. *Sci Rep.* 2022;12:1–9.
15. Miedema MD, Dardari ZA, Nasir K, Blankstein R, Knickelbine T, Oberembt S, et al. Association of coronary artery calcium with long-term, cause-specific mortality among young adults. *JAMA Netw Open.* 2019;2:e197440.
16. San Onofre Bernat N, Quiles i Izquierdo J, Trescastro-Lopez EM. Health determinants associated with the Mediterranean diet: a cross-sectional study. *Nutrients.* 2022.
17. Lipsky LM, Nansel TR, Haynie DL, Liu D, Li K, Pratt CA, et al. Diet quality of US adolescents during the transition to adulthood: changes and predictors. *Am J Clin Nutr.* 2017;105:1424–1432.
18. Micha R, Penalvo JL, Cudhea F, Imamura F, Rehm CD, Mozaffarian D. Association between dietary factors and mortality from heart disease, stroke, and type 2 diabetes in the United States. *JAMA.* 2017;317:912–924.
19. Bujtor M, Turner AI, Torres SJ, Esteban-Gonzalo L, Pariente CM, Borsini A. Associations of dietary intake on biological markers of inflammation in children and adolescents: a systematic review. *Nutrients.* 2021;13:1–29.
20. Buckland G, Northstone K, Emmett PM, Taylor CM. The inflammatory potential of the diet in childhood is associated with cardiometabolic risk in adolescence/young adulthood in the ALSPAC birth cohort. *Eur J Nutr.* 2022;61:3471–3486.
21. Mikkila V, Rasanen L, Raitakari OTKV, Marniemi J, Pietinen P, Ronnema T, et al. Major dietary patterns and cardiovascular risk factors from childhood to adulthood. The Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Br J Nutr.* 2007;98:218–225.
22. Prieto-Gonzalez P, Sanchez-Infante J, Fernandez-Galvan LM. Association between adherence to the Mediterranean diet and anthropometric and health variables in college-aged males. *Nutrients.* 2022.
23. Costello E, Goodrich J, Patterson WB, Rock S, Li Y, Baumert B, et al. Diet quality is associated with glucose regulation in a cohort of young adults. *Nutrients.* 2022;14:3734.
24. Choi Y, Larson N, Steffen LM, Schreiner PJ, Gallaher DD, Duprez DA, et al. Plant-centered diet and risk of incident cardiovascular disease during young to middle adulthood. *J Am Hear Assoc Cardiovasc Cerebrovasc Dis.* 2021;10:e020718.

25. Shah RV, Steffen LM, Naylor M, Reis JP, Jacobs DR, Allen NB, et al. Dietary metabolic signatures and cardiometabolic risk. *Eur Heart J.* 2023;44:557–569.
26. Starker A, Kuhnert R, Hoebel J, Richter A. Smoking behaviour and passive smoke exposure of adults - results from GEDA 2019/2020-EHIS. *J Heal Monit.* 2022;7:6–20.
27. Khan RJ, Stewart CP, Davis SK, Harvey DJ, Leistikow BN. The risk and burden of smoking related heart disease mortality among young people in the United States. *Tob Induc Dis.* 2015.
28. Fa-Binefa M, Clara A, Perez-Fernandez S, Grau M, Degano IR, Marti-Lluch R, et al. Early smoking-onset age and risk of cardiovascular disease and mortality. *Prev Med.* 2019;124:17–22.
29. Saladini F, Benetti E, Fania C, Mos L, Casiglia E, Palatini P. Effects of smoking on central blood pressure and pressure amplification in hypertension of the young. *Vasc Med.* 2016;21:422–428.
30. Tolstrup JS, Hvidtfeldt UA, Flachs EM, Spiegelman D, Heitmann BL, Bälter K, et al. Smoking and risk of coronary heart disease in younger, middle-aged, and older adults. *Am J Publ Health.* 2014;104:96.
31. West HW, Juonala M, Gall S, Kähönen M, Laitinen T, Taittonen L, et al. Exposure to parental smoking in childhood is associated with increased risk of carotid atherosclerotic plaque in adulthood: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Circulation.* 2015;131:1239–1246.
32. Biery DW, Berman AN, Singh A, Divakaran S, Defilippis EM, Collins BL, et al. Association of smoking cessation and survival among young adults with myocardial infarction in the partners YOUNG-MI registry. *JAMA Netw Open.* 2020;3:e209649.
33. McArdle N, Ward SV, Bucks RS, Maddison K, Smith A, Huang RC, et al. The prevalence of common sleep disorders in young adults: a descriptive population-based study. *Sleep.* 2020;43:ZSAA072.
34. Kianersi S, Zhang Y, Rosenberg M, Macy JT. Association between e-cigarette use and sleep deprivation in U.S. Young adults: results from the 2017 and 2018 behavioral risk factor surveillance system. *Addict Behav.* 2021;112.
35. Fernstrom M, Fernberg U, Hurtig-Wennlof A. The importance of cardiorespiratory fitness and sleep duration in early CVD prevention: BMI, resting heart rate and questions about sleep patterns are suggested in risk assessment of young adults, 18–25 years. *BMC Publ Health.* 2020;20:1–11.
36. Korcarz CE, Benca R, Barnett JH, Stein JH. Treatment of obstructive sleep apnea in young and middle-aged adults: effects of positive airway pressure and compliance on arterial stiffness, endothelial function, and cardiac hemodynamics. *J Am Heart Assoc.* 2016;5:e002930.
37. Hirshkowitz M, Whiton K, Albert SM, Alessi C, Bruni O, DonCarlos L, et al. National Sleep Foundation's updated sleep duration recommendations: final report. *Sleep Health.* 2015;1:233–243.
38. Shibley HL, Malcolm RJ, Veatch LM. Adolescents with insomnia and substance abuse: consequences and comorbidities. *J Psychiatr Pract.* 2008;14:146–153.
39. Regensteiner JG, Reusch JE. Sex differences in cardiovascular consequences of hypertension, obesity, and diabetes: JACC focus seminar 4/7. *J Am Coll Cardiol.* 2022;79:1492–1505.
40. Poobalan A, Aucott L. Obesity among young adults in developing countries: a systematic overview. *Curr Obes Rep.* 2016.

41. Palmisano BT, Zhu L, Eckel RH, Stafford JM. Sex differences in lipid and lipoprotein metabolism. *Mol Metabol.* 2018;15:45–55.
42. Ma J, Flanders WD, Ward EM, Jemal A. Body mass index in young adulthood and premature death: analyses of the US national health interview survey linked mortality files. *Am J Epidemiol.* 2011;174:934–944.
43. McDade TW, Meyer JM, Koning SM, Harris KM. Body mass and the epidemic of chronic inflammation in early mid-adulthood. *Soc Sci Med.* 2021;281:114059.
44. Juonala M, Magnussen CG, Berenson GS, Venn A, Burns TL, Sabin MA, Srinivasan SR, Daniels SR, Davis PH, Chen W, Sun C, Cheung M, Viikari JSA, Dwyer T, Raitakari OT. Childhood adiposity, adult adiposity, and cardiovascular risk factors. *N Engl J Med.* 2011;365:1876–1885.
45. Flotsos M, Zhao D, Rao VN, Ndumele CE, Guallar E, Burke GL, Vaidya D, Delaney CA, Michos ED. Body mass index from early-, mid-, and older-adulthood and risk of heart failure and atherosclerotic cardiovascular disease: MESA. *J Am Heart Assoc.* 2018;7.
46. Selvendran SS, Penney NC, Aggarwal N, Darzi AW, Purkayastha S. Treatment of obesity in young people—a systematic review and meta-analysis. *Obes Surg.* 2018;28:2537–2549.
47. Zhang H, Kwapong WR, Shao MM, Yan JY, Lin XD, Chen BB, Chen KY. Predictors of the prevalence of dyslipidemia and influencing factors for young health examination cohort: a cross-sectional survey. *Front Public Health.* 2020;8:400.
48. Aggarwal R, Yeh RW, Maddox KEJ, Wadhera RK. Cardiovascular risk factor prevalence, treatment, and control in US adults aged 20 to 44 Years, 2009 to March 2020. *JAMA.* 2023;329:899–909.
49. Ference BA, Bhatt DL, Catapano AL, et al. Association of genetic variants related to combined exposure to lower low-density lipoproteins and lower systolic blood pressure with lifetime risk of cardiovascular disease. *JAMA.* 2019;322:1381–1391.
50. Pletcher MJ, Bibbins-Domingo K, Liu K, Sidney S, Lin F, Vittinghoff E, Hulley SB. Nonoptimal lipids commonly present in young adults and coronary calcium later in life: the CARDIA (Coronary Artery Risk Development in Young Adults) study. *Ann Intern Med.* 2010;153:137–146.
51. Zhang Y, Vittinghoff E, Pletcher MJ, Allen NB, Al Hazzouri AZ, Yaffe K, Balte PP, Alonso A, Newman AB, Ives DG, Rana JS, Lloyd-Jones D, Vasan RS, Bibbins-Domingo K, Gooding HC, de Ferranti SD, Oelsner EC, Moran AE. Associations of blood pressure and cholesterol levels during young adulthood with later cardiovascular events. *J Am Coll Cardiol.* 2019;74:330–341.
52. Starr B, Hadfield SG, Hutten BA, Lansberg PJ, Leren TP, Damgaard D, Neil HA, Humphries SE. Development of sensitive and specific age- and gender-specific low-density lipoprotein cholesterol cutoffs for diagnosis of first-degree relatives with familial hypercholesterolaemia in cascade testing. *Clin Chem Lab Med.* 2008;46:791–803.
53. Wiegman A, Gidding SS, Watts GF, Chapman MJ, et al. Familial hypercholesterolaemia in children and adolescents: gaining decades of life by optimizing detection and treatment. *Eur Heart J.* 2015;36:2425–2437.
54. Gallo A, Giral P, Carrié A, Carreau V, Béliard S, Bittar R, Maranghi M, Arca M, Cluzel P, Redheuil A, Bruckert E, Rosenbaum D. Early coronary calcifications are related to cholesterol burden in heterozygous familial hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol.* 2017;11:704–711.
55. Haskiah F, Erez D, Khaskia A. Familial hypercholesterolemia among young adults with acute coronary syndrome. *Am J Cardiol.* 2023;186:189–195.

56. Visseren T, Ivert T, Malmstrom H, Hammar N, Carlsson AC, Wandell PE, Holzmann MJ, Jungner I, Arnlov J, Walldius G. Cardiovascular events in patients under age fifty with early findings of elevated lipid and glucose levels - the AMORIS study. *PLoS One*. 2018;13:e0201972.
57. Luirink IK, Wiegman A, Kusters DM, Hof MH, Groothoff JW, de Groot E, Kastelein JP, Hutten BA. 20-Year follow-up of statins in children with familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med*. 2019;381:1547–1556.
58. Vallejo-Vaz AJ, Stevens CAT, Lyons ARM, Dharmayat KI, Freiburger T, et al. Global perspective of familial hypercholesterolaemia: a cross-sectional study from the EAS Familial Hypercholesterolaemia Studies Collaboration (FHSC). *Lancet*. 2021;398:1713–1725.
59. Kronenberg F, Mora S, Stroes ESG, Ference BA, Arsenault BJ, Berglund L, Dweck MR, Koschinsky M, Lambert G, Mach F, McNeal CJ, Moriarty PM, Natarajan P, Nordestgaard BG, Parhofer KG, Virani SS, von Eckardstein A, Watts GF, Stock JK, Ray KK, Tokgözoğlu LS, Catapano AL. Lipoprotein(a) in atherosclerotic cardiovascular disease and aortic stenosis: a European Atherosclerosis Society consensus statement. *Eur Heart J*. 2022;43:3925–3946.
60. Raitakari O, Kivelä A, Pahkala K, Rovio S, Mykkänen J, Ahola-Olli A, Loo BM, Lyytikäinen LP, Lehtimäki T, Kähönen M, Juonala M, Rönkämaa T, Lamina C, Kronenberg F, Viikari O. Long-term tracking and population characteristics of lipoprotein (a) in the cardiovascular risk in young Finns study. *Atherosclerosis*. 2022;356:18–27.
61. Raitakari O, Kartiosuo N, Pahkala K, Hutri-Kähönen N, Bazzano LA, Chen W, Urbina EM, Jacobs DR, Sinaiko AR, Steinberger J, Burns T, Daniels SR, Venn A, Woo JG, Dwyer T, Juonala M, Viikari J. Lipoprotein(a) in youth and prediction of major cardiovascular outcomes in adulthood. *Circulation*. 2023.
62. Lampsas S, Xenou M, Oikonomou E, Pantelidis P, Lysandrou A, Sarantos S, Goliopoulou A, Kalogeris K, Tsigkou V, Kalpis A, Paschou SA, Theofilis P, Vavuranakis M, Tousoulis D, Siasos G. Lipoprotein(a) in atherosclerotic diseases: from pathophysiology to diagnosis and treatment. *Molecules*. 2023;28:e969.
63. deVeber G, Kirkham F, Shannon K, Brandão L, Strater R, et al. Recurrent stroke: the role of thrombophilia in a large international pediatric stroke population. *Haematologica*. 2019;104:1676–1681.
64. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskina KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Atherosclerosis*. 2019;290:140–205.
65. Wilson DP, Koschinsky ML, Moriarty PM. Expert position statements: comparison of recommendations for the care of adults and youth with elevated lipoprotein(a). *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2021;28:159–173.
66. Dugani SB, Hydoub YM, Ayala AP, Reka R, Nayfeh T, Ding J (Franciss), McCafferty SN, Alzuabi M, Farwati M, Murad MH, Alsheikh-Ali AA, Mora S. Risk factors for premature myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis of 77 studies. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes*. 2021;5:783–794.
67. Zhou H, Ding X, Yang Q, Chen S, Li Y, Zhou X, Wu S. Associations of hypertriglyceridemia onset age with cardiovascular disease and all-cause mortality in adults: a cohort study. *J Am Heart Assoc*. 2022;11:26632.
68. Virani SS, Morris PB, Agarwala A, Ballantyne CM, Birtcher KK, Kris-Etherton PM, Ladden-Stirling AB, Miller M, Orringer CE, Stone NJ. 2021 ACC expert consensus decision pathway on the management of ASCVD risk reduction in patients with persistent hypertriglyceridemia: a report of the American College of Cardiology solution set oversight committee. *J Am Coll Cardiol*. 2021;78:960–993.

69. Stone NJ, Smith SC, Orringer CE, Rigotti NA, Navar AM, Khan SS, Jones DW, Goldberg R, Mora S, Blaha MJ, Pencina MJ, Grundy SM. Managing atherosclerotic cardiovascular risk in young adults: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol.* 2022;79:819–836.
70. Vahedian-Azimi A, Bianconi V, Makvandi S, Banach M, Mohammadi SM, Pirro M, Sahebkar A. A systematic review and meta-analysis on the effects of statins on pregnancy outcomes. *Atherosclerosis.* 2021;336:1–11.
71. Koskinen JS, Kyto V, Juonala M, Viikari JSA, Nevalainen J, Kahonen M, et al. Childhood dyslipidemia and carotid atherosclerotic plaque in adulthood: the cardiovascular risk in young Finns study. *J Am Heart Assoc.* 2023.
72. Carson AP, Lewis CE, Jacobs DR, Peralta CA, Steffen LM, Bower JK, Person SD, Muntner P. Evaluating the Framingham hypertension risk prediction model in young adults: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) study. *Hypertension.* 2013;62:1015–1020.
73. Ference BA, Julius S, Mahajan N, Levy PD, Sr. KAW, Flack JM. Clinical effect of naturally random allocation to lower systolic blood pressure beginning before the development of hypertension. *Hypertension.* 2014;63:1182–1188.
74. Allen NB, Siddique J, Wilkins JT, Shay C, Lewis CE, Goff DC, Jr. DRJ, Liu K, Lloyd-Jones D. Blood pressure trajectories in early adulthood and subclinical atherosclerosis in middle age. *JAMA.* 2014;311:490–497.
75. Gray L, Lee IM, Sesso HD, Batty GD. Blood pressure in early adulthood, hypertension in middle age, and future cardiovascular disease mortality: HAHS (Harvard Alumni Health Study). *J Am Coll Cardiol.* 2011;58:2396–2403.
76. Agbaje AO, Barker AR, Tuomainen TP. Effects of arterial stiffness and carotid intima-media thickness progression on the risk of overweight/obesity and elevated blood pressure/hypertension: a cross-lagged cohort study. *Hypertension.* 2022;79:159–169.
77. Kollios K, Nika T, Kotsis V, Chrysaidou K, Antza C, Stabouli S. Arterial stiffness in children and adolescents with masked and sustained hypertension. *J Hum Hypertens.* 2020;35:85–93.
78. Chu C, Liao YY, He MJ, Ma Q, Zheng WL, Yan Y, Hu JW, Xu XJ, Fan YN, Yang RH, Mu JJ. Blood pressure trajectories from childhood to youth and arterial stiffness in adulthood: a 30-year longitudinal follow-up study. *Front Cardiovasc Med.* 2022;9:e1686.
79. Budoff MJ, Alpert B, Chirinos JA, Fernhall B, Hamburg N, Kario K, Kullo I, Matsushita K, Miyoshi T, Tanaka H, Townsend R, Valensi P. Clinical applications measuring arterial stiffness: an expert consensus for the application of cardio-ankle vascular index. *Am J Hypertens.* 2022;35:441–453.
80. Zhang Y, Moran AE. Trends in the prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension among young adults in the United States, 1999 to 2014. *Hypertension (Dallas, Tex. 1979).* 2017;70:736–742.
81. Geevar Z, Krishnan MN, Venugopal K, Sanjay G, Harikrishnan S, Mohanan PP, Mini GK, Thankappan KR. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in young adults (20–39 years) in Kerala, South India. *Front Cardiovasc Med.* 2022;9:765442.
82. Everett B, Zajacova A. Gender differences in hypertension and hypertension awareness among young adults. *Biodemography Soc Biol.* 2015;61:1–17.
83. Rietz H, Pennlert J, Nordström P, Brunström M. Prevalence, time-trends and clinical characteristics of hypertension in young adults: nationwide cross-sectional study of 1.7 million Swedish 18-year-olds, 1969-2010. *J Hypertens.* 2022;40:1231–1238.

84. Yano Y, Stamler J, Garside DB, Daviglius ML, Franklin SS, Carnethon MR, Liu K, Greenland P, Lloyd-Jones DM. Isolated systolic hypertension in young and middle-aged adults and 31-year risk for cardiovascular mortality: the Chicago Heart Association Detection Project in Industry study. *J Am Coll Cardiol.* 2015;65:327–335.
85. Tang Z, Chen H, He W, Ma L, Song Y, Mei M, Luo T, Du Z, Hu J, Yang S, Cheng Q, Wang Z, Li Q. Primary aldosteronism in young adults with acute stroke: prevalence and clinical characteristics. *J Neurol Sci.* 2020;413:116774.
86. Noilhan C, Barigou M, Bieler L, Amar J, Chamontin B, Bouhanick B. Causes of secondary hypertension in the young population: a monocentric study. *Ann Cardiol Angeiol (Paris).* 2016;65:159–164.
87. Williams B, Mancia G, Spiering W, Rosei EA, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J.* 2018;39:3021–3104.
88. Johnson HM, Thorpe CT, Bartels CM, Schumacher JR, Palta M, Pandhi N, Sheehy AM, Smith MA. Antihypertensive medication initiation among young adults with regular primary care use. *J Gen Intern Med.* 2014;29:723–731.
89. Liu K, Colangelo LA, Daviglius ML, Goff DC, Pletcher M, Schreiner PJ, Sibley CT, Burke GL, Post WS, Michos ED, Lloyd-Jones DM. Can antihypertensive treatment restore the risk of cardiovascular disease to ideal levels?: the coronary artery risk development in young adults (CARDIA) study and the multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA). *J Am Heart Assoc.* 2015;4.
90. Mills KT, Xu Y, Zhang W, Bundy JD, Chen CS, Kelly TN, Chen J, He J. A systematic analysis of world-wide population-based data on the global burden of chronic kidney disease in 2010. *Kidney Int.* 2015;88:950–957.
91. Pierce CB, Muñoz A, Ng DK, Warady BA, Furth SL, Schwartz GJ. Age- and sex-dependent clinical equations to estimate glomerular filtration rates in children and young adults with chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2021;99:948–956.
92. Reidy KJ, Hjorten R, Parekh RS. Genetic risk of APOL1 and kidney disease in children and young adults of African ancestry. *Curr Opin Pediatr.* 2018;30:252–259.
93. Kula AJ, Prince DK, Flynn JT, Bansal N. BP in young adults with CKD and associations with cardiovascular events and decline in kidney function. *J Am Soc Nephrol.* 2021;32:1200–1209.
94. Xie Y, Bowe B, Mokdad AH, Xian H, Yan Y, Li T, Maddukuri G, Tsai CY, Floyd T, Al-Aly Z. Analysis of the Global Burden of Disease study highlights the global, regional, and national trends of chronic kidney disease epidemiology from 1990 to 2016. *Kidney Int.* 2018;94:567–581.
95. Bae EH, Lim SY, Jung JH, Oh TR, Choi HS, Kim CS, Ma SK, Do Han K, Kim SW. Obesity, abdominal obesity and chronic kidney disease in young adults: a nationwide population-based cohort study. *J Clin Med.* 2021;10:1–13.
96. Ferris ME, Gipson DS, Kimmel PL, Eggers PW. Trends in treatment and outcomes of survival of adolescents initiating end-stage renal disease care in the United States of America. *Pediatr Nephrol.* 2006;21:1020–1026.
97. Lalayiannis AD, Ferro CJ, Wheeler DC, Duncan ND, Smith C, Popoola J, Askiti V, Mitsioni A, Kaur A, Sinha MD, McGuirk SP, Mortensen KH, Milford DV, Shroff R. The burden of subclinical cardiovascular disease in children and young adults with chronic kidney disease and on dialysis. *Clin Kidney J.* 2022;15:287–294.
98. Parekh RS, Carroll CE, Wolfe RA, Port FK. Cardiovascular mortality in children and young adults with end-stage kidney disease. *J Pediatr.* 2002;141:191–197.

99. Querfeld U. Cardiovascular disease in childhood and adolescence: lessons from children with chronic kidney disease. *Acta Paediatr.* 2021;110:1125–1131.
100. Jamal SA, Vandermeer B, Raggi P, Mendelssohn DC, Chatterley T, Dorgan M, Lok CE, Fitchett D, Tsuyuki RT. Effect of calcium-based versus non-calcium-based phosphate binders on mortality in patients with chronic kidney disease: an updated systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2013;382:1268–1277.
101. Nagarathna R, Bali P, Anand A, Srivastava V, Patil S, Sharma G, Manasa K, Pannu V, Singh A, Nagendra HR. Prevalence of diabetes and its determinants in the young adults Indian population-call for yoga intervention. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020;11:1.
102. Andes LJ, Cheng YJ, Rolka DB, Gregg EW, Imperatore G. Prevalence of prediabetes among adolescents and young adults in the United States, 2005-2016. *JAMA Pediatr.* 2020;174:e194498.
103. Svane J, Lynge TH, Pedersen-Bjergaard U, Jespersen T, Gislason GH, Risgaard B, Winkel BG, Tfelt-Hansen J. Cause-specific mortality in children and young adults with diabetes mellitus: a Danish nationwide cohort study. *Eur J Prev Cardiol.* 2019;28:159–165.
104. Barrett T, Jalaludin MY, Turan S, Hafez M, Shehadeh N. Rapid progression of type 2 diabetes and related complications in children and young people—a literature review. *Pediatr Diabetes.* 2020;21:158–172.
105. Shah AS, Wadwa RP, Dabelea D, Hamman RF, D'Agostino R, Marcovina S, Daniels SR, Dolan LM, Fino NF, Urbina EM. Arterial stiffness in adolescents and young adults with and without type 1 diabetes: the SEARCH CVD study. *Pediatr Diabetes.* 2015;16:367–374.
106. Nezarat N, Budoff MJ, Luo Y, Darabian S, Nakanishi R, Li D, Sheidaee N, Kim M, Alani A, Matsumoto S, Rahmani S, Kanisawa M, Ceponiene I, Osawa K, Qi H, Hamal S, Kitslaar P, Broersen A, Flores F, Ipp E, Khazai B. Presence, characteristics, and volumes of coronary plaque determined by computed tomography angiography in young type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol.* 2017;119:1566–1571.
107. Saydah SH, Siegel KR, Imperatore G, Mercado C, Gregg EW. The cardiometabolic risk profile of young adults with diabetes in the U.S. *Diabetes Care.* 2019;42:1895–1902.
108. Cantley NW, Lonnen K, Kyrou I, Tahrani AA, Kahal H. The association between overweight/obesity and double diabetes in adults with type 1 diabetes; a cross-sectional study. *BMC Endocr Disord.* 2021;21:e187.
109. Orchard TJ, Nathan DM, Zinman B, Cleary P, Brillon D, Backlund JYC, Lachin JM. Association between seven years of intensive treatment of type 1 diabetes and long term mortality. *JAMA.* 2015;313:45–53.
110. Brown E, Heerspink HJL, Cuthbertson DJ, Wilding JPH. SGLT2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists: established and emerging indications. *Lancet.* 2021;398:262–276.
111. Ungprasert P, Crowson CS, Chowdhary VR, Ernste FC, Moder KG, Matteson EL. Epidemiology of mixed connective tissue disease 1985-2014: a population based study. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2016;68:1843.
112. Mason JC, Libby P. Cardiovascular disease in patients with chronic inflammation: mechanisms underlying premature cardiovascular events in rheumatologic conditions. *Eur Heart J.* 2015;36:482–489.
113. Conrad N, Verbeke G, Molenberghs G, Goetschalckx L, Callender T, Cambridge G, Mason JC, Rahimi K, McMurray JJ, Verbakel JY. Autoimmune diseases and cardiovascular risk: a population-based study on 19 autoimmune diseases and 12 cardiovascular diseases in 22 million individuals in the UK. *Lancet.* 2022;400:733–743.

114. Alenghat FJ. The prevalence of atherosclerosis in those with inflammatory connective tissue disease by race, age and traditional risk factors. *Sci Rep.* 2016;6:1–9.
115. Weber B, Biery DW, Singh A, Divakaran S, Berman AN, Wu WY, Brown JM, Hainer J, Nasir K, Liao K, Bhatt DL, Di Carli MF, Blankstein R. Association of inflammatory disease and long-term outcomes among young adults with myocardial infarction: the Mass General Brigham YOUNG-MI Registry. *Eur J Prev Cardiol.* 2022;29:352–359.
116. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2012;32:2045–2051.
117. Alfaddagh A, Martin SS, Leucker TM, Michos ED, Blaha MJ, Lowenstein CJ, Jones SR, Toth PP. Inflammation and cardiovascular disease: from mechanisms to therapeutics. *Am J Prev Cardiol.* 2020;4:100130.
118. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM, Kastelein JJ, Koenig W, Libby P, Lorenzatti AJ, Macfadyen JG, Nordestgaard BG, Shepherd J, Willerson JT, Glynn RJ, JUPITER Trial Study Group. Reduction in C-reactive protein and LDL cholesterol and cardiovascular event rates after initiation of rosuvastatin: a prospective study of the JUPITER trial. *Lancet.* 2009;373:1175–1182.
119. An J, Zhang Y, Zhou H, Zhou M, Safford MM, Muntner P, Moran AE, Reynolds K. Incidence of atherosclerotic cardiovascular disease in young adults at low short-term but high long-term risk. *J Am Coll Cardiol.* 2023;81:623–632.
120. Gidding SS, Colangelo LA, Nwabuo CC, Lewis CE, Jacobs DR, Schreiner PJ, Lima JAC, Allen NB. PDAY risk score predicts cardiovascular events in young adults: the CARDIA study. *Eur Heart J.* 2022;43:2892–2900.
121. Haq A, Miedema MD. Coronary artery calcium for risk assessment in young adults. *Curr Atheroscler Rep.* 2022;24:337–342. doi:10.1007/S11883-022-01010-0.
122. Vernon ST, Kott KA, Hansen T, Zhang KJ, Cole BR, Coffey S, Grieve SM, Figtree GA. Coronary artery disease burden in women poorly explained by traditional risk factors: sex disaggregated analyses from the BioHEART-CT study. *Atherosclerosis.* 2021;333:100–107.
123. Perez De Isla L, Alonso R, Mata N, Fernandez-Perez C, Muniz O, Díaz-Díaz JL, Saltijeral A, et al. Predicting cardiovascular events in familial hypercholesterolemia: the SAFEHEART registry (Spanish familial hypercholesterolemia cohort study). *Circulation.* 2017;135:2133–2144.
124. Gallo A, Perez de Isla L, Charrere S, Vimont A, Alonso R, Muniz-Grijalvo O, Díaz-Díaz JL, et al. The added value of coronary calcium score in predicting cardiovascular events in familial hypercholesterolemia. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2021;14:2414–2424.
125. Chavoshi V, Barzin M, Ebadinejad A, Dehghan P, Momeni Moghaddam A, Mahdavi M, Hadaegh F, Niroomand M, Valizadeh M, Azizi F, Mirmiran P, Hosseiniapanah F. Association of ideal cardiovascular health with carotid intima-media thickness (cIMT) in a young adult population. *Sci Rep.* 2022;12:1–9.
126. Javaid A, Mitchell JD, Villines TC. Predictors of coronary artery calcium and long-term risks of death, myocardial infarction, and stroke in young adults. *J Am Heart Assoc.* 2021;10:22513.
127. Dzaye O, Razavi AC, Dardari ZA, Shaw LJ, Berman DS, Budoff MJ, Miedema MD, Nasir K, Rozanski A, Rumberger JA, Orringer CE, Smith SC, Blankstein R, Whelton SP, Mortensen MB, Blaha MJ. Modeling the recommended age for initiating coronary artery calcium testing among at-risk young adults. *J Am Coll Cardiol.* 2021;78:1573–1583.
128. Wand H, Lambert SA, Tamburro C, Iacocca MA, O'Sullivan JW, Sillari C, et al. Improving reporting standards for polygenic scores in risk prediction studies. *Nat.* 2021;591:211–219.

129. O'Sullivan JW, Raghavan S, Marquez-Luna C, Luzum JA, Damrauer SM, Ashley EA, 'Donnell CJ, Willer CJ, Natarajan P. Polygenic risk scores for cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2022;146:E93–E118.
130. Levin MG, Rader DJ. Polygenic risk scores and coronary artery disease. *Circulation*. 2020;141:637–640.
131. Khan SS, Page C, Wojdyla DM, Schwartz YY, Greenland P, Pencina MJ. Predictive utility of a validated polygenic risk score for long-term risk of coronary heart disease in young and middle-aged adults. *Circulation*. 2022;146:587–596.
132. Wells QS, Bagheri M, Aday AW, Gupta DK, Shaffer CM, Wei WQ, Vaitinadin NS, Khan SS, Greenland P, Wang TJ, Stein CM, Roden DM, Mosley JD. Polygenic risk score to identify subclinical coronary heart disease risk in young adults. *Circ Genomic Precis Med*. 2021;14:e003341.
133. Colafella KMM, Denton KM. Sex-specific differences in hypertension and associated cardiovascular disease. *Nat Rev Nephrol*. 2018;14:185–201.
134. Iorga A, Cunningham CM, Moazeni S, Ruffenach G, Umar S, Eghbali M. The protective role of estrogen and estrogen receptors in cardiovascular disease and the controversial use of estrogen therapy. *Biol Sex Differ*. 2017;8:33.
135. Muka T, Oliver-Williams C, Kunutsor S, Laven JSE, Fauser BCJM, Chowdhury R, Kavousi M, Franco OH. Association of age at onset of menopause and time since onset of menopause with cardiovascular outcomes, intermediate vascular traits, and all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Cardiol*. 2016;1:767–776.
136. Appiah D, Luitel S, Nwabuo CC, Ebong I, Winters SJ. Low endogenous estradiol levels are associated with elevated risk of cardiovascular disease mortality in young and middle-aged men in the United States. *Atherosclerosis*. 2022;361.
137. Zhang GQ, Chen JL, Luo Y, Mathur MB, Anagnostis P, Nurmatov U, Talibov M, Zhang J, Hawrylowicz CM, Lumsden MA, Critchley H, Sheikh A, Lundback B, Lasser C, Kankaanranta H, Lee SH, Nwaru BI. Menopausal hormone therapy and women's health: an umbrella review. *PLoS Med*. 2021;18:e1003731.
138. Langrish JP, Mills NL, Bath LE, Warner P, Webb DJ, Kelnar CJ, Critchley HO, Newby DE, Wallace WHB. Cardiovascular effects of physiological and standard sex steroid replacement regimens in premature ovarian failure. *Hypertension (Dallas, Tex. 1979)*. 2009;53:805–811.
139. Kloner RA, Carson C, Dobs A, Kopecky S, Mohler ER. Testosterone and cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67:545–557.
140. Calderon-Margalit R, Schwartz SM, Wellons MF, Lewis CE, Daviglus ML, Schreiner PJ, Williams OD, Sternfeld B, Carr JJ, O'Leary DH, Sidney S, Friedlander Y, Siscovick DS. Prospective association of serum androgens and sex hormone-binding globulin with subclinical cardiovascular disease in young adult women: the "coronary artery risk development in young adults" women's study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95:4424.
141. Kessler A, Sollie S, Challacombe B, Briggs K, Van Hemelrijck M. The global prevalence of erectile dysfunction: a review. *BJU Int*. 2019;124:587–599.
142. Zhao B, Hong Z, Wei Y, Yu D, Xu J, Zhang W. Erectile dysfunction predicts cardiovascular events as an independent risk factor: a systematic review and meta-analysis. *J Sex Med*. 2019;16:1005–1017.
143. Glintborg D, Rubin KH, Nybo M, Abrahamsen B, Andersen M. Cardiovascular disease in a nationwide population of Danish women with polycystic ovary syndrome. *Cardiovasc Diabetol*. 2018;17:37.

144. Wild RA, Carmina E, Diamanti-Kandarakis E, Dokras A, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, Lobo R, Norman RJ, Talbott E, Dumesic DA. Assessment of cardiovascular risk and prevention of cardiovascular disease in women with the polycystic ovary syndrome: a consensus statement by the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome (AE-PCOS) Society. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:2038–2049.
145. Sagoe D, Molde H, Andreassen CS, Torsheim T, Pallesen S. The global epidemiology of anabolic-androgenic steroid use: a meta-analysis and meta-regression analysis. *Ann Epidemiol.* 2014;24:383–398.
146. de Souza FR, Dos Santos MR, Porello RA, da Fonseca GWP, Sayegh ALC, Lima TP, Ferreira FD, de Oliveira TF, Yonamine M, Takayama L, Pereira RMR, Negrao CE, Passarelli M, Rochitte CE, de N.N. Alves MJ. Diminished cholesterol efflux mediated by HDL and coronary artery disease in young male anabolic androgenic steroid users. *Atherosclerosis.* 2019;283:100–105.
147. Thiblin I, Garmo H, Garle M, Holmberg L, Byberg L, Michaelsson K, Gedeberg R. Anabolic steroids and cardiovascular risk: a national population-based cohort study. *Drug Alcohol Depend.* 2015;152:87–92.
148. Jiang L, Tang K, Magee LA, von Dadelszen P, Ekeroma A, Li X, Zhang E, Bhutta ZA. A global view of hypertensive disorders and diabetes mellitus during pregnancy. *Nat Rev Endocrinol.* 2022;18:760–775.
149. Cameron NA, Everitt I, Seegmiller LE, Yee LM, Grobman WA, Khan SS. Trends in the incidence of new-onset hypertensive disorders of pregnancy among rural and urban areas in the United States, 2007 to 2019. *J Am Heart Assoc.* 2022;11:e023791.
150. Sacks DA, Coustan DR, Hadden DR, Hod M, Maresh M, Oats JJN, Deerochanawong C, Persson B, Dyer AR, Trimble ER, Metzger BE, Lowe PL. Frequency of gestational diabetes mellitus at collaborating centers based on IADPSG consensus panel-recommended criteria: the Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study. *Diabetes Care.* 2012;35:526–528.
151. Mao Y, Hu W, Xia B, Liu L, Han X, Liu Q. Association between gestational diabetes mellitus and the risks of type-specific cardiovascular diseases. *Front Public Health.* 2022;10:e940335.
152. Goueslard K, Cottenet J, Mariet AS, Giroud M, Cottin Y, Petit JM, Quantin C. Early cardiovascular events in women with a history of gestational diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol.* 2016;15:15.
153. Zhang M, Zhou Y, Zhong J, Wang K, Ding Y, Li L. Current guidelines on the management of gestational diabetes mellitus: a content analysis and appraisal. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2019;19:200.
154. Griffith RJ, Alsweiler J, Moore AE, Brown S, Middleton P, Shepherd E, Crowther CA. Interventions to prevent women from developing gestational diabetes mellitus: an overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;6:CD012394.
155. Jiang L, Tang K, Magee LA, von Dadelszen P, Ekeroma A, Li X, Zhang E, Bhutta ZA. A global view of hypertensive disorders and diabetes mellitus during pregnancy. *Nat Rev Endocrinol.* 2022;18:760–775. doi:10.1038/s41574-022-00734-y.
156. Cameron NA, Everitt I, Seegmiller LE, Yee LM, Grobman WA, Khan SS. Trends in the incidence of new-onset hypertensive disorders of pregnancy among rural and urban areas in the United States, 2007 to 2019. *J Am Heart Assoc.* 2022;11:e023791.
157. Sacks DA, Coustan DR, Hadden DR, Hod M, Maresh M, Oats JJN, Deerochanawong C, Persson B, Dyer AR, Trimble ER, Metzger BE, Lowe PL. Frequency of gestational diabetes mellitus at collaborating centers based on IADPSG consensus panel-recommended criteria: the

Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study. *Diabetes Care*. 2012;35:526–528.

158. Mao Y, Hu W, Xia B, Liu L, Han X, Liu Q. Association between gestational diabetes mellitus and the risks of type-specific cardiovascular diseases. *Front Public Health*. 2022;10:e940335.

159. Goueslard K, Cottenet J, Mariet AS, Giroud M, Cottin Y, Petit JM, Quantin C. Early cardiovascular events in women with a history of gestational diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol*. 2016;15:15.

160. Zhang M, Zhou Y, Zhong J, Wang K, Ding Y, Li L. Current guidelines on the management of gestational diabetes mellitus: a content analysis and appraisal. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2019;19:200.

161. Griffith RJ, Alsweiler J, Moore AE, Brown S, Middleton P, Shepherd E, Crowther CA. Interventions to prevent women from developing gestational diabetes mellitus: an overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;6:CD012394.

162. Koskinen J, Magnussen CG, Viikari JSA, Kahonen M, Laitinen T, Hutri-Kahonen N, Lehtimäki T, Jokinen E, Raitakari OT, Juonala M. Effect of age, gender and cardiovascular risk factors on carotid distensibility during 6-year follow-up. The cardiovascular risk in Young Finns study. *Atherosclerosis*. 2012;224:474–479.

163. Rosano GMC, Lewis B, Agewall S, Wassmann S, Vitale C, Schmidt H, Drexel H, Patak A, Torp-Pedersen C, Kjeldsen KP, Tamargo J. Gender differences in the effect of cardiovascular drugs: a position document of the Working Group on Pharmacology and Drug Therapy of the ESC. *Eur Heart J*. 2015;36:2677–2680.

164. Noubiap JJ, Nansseu JR, Lontchi-Yimagou E, Nkeck JR, Nyaga UF, Ngouo AT, Tounouga DN, Tianyi FL, Foka AJ, Ndoadoumgue AL, Bigna JJ. Global, regional, and country estimates of metabolic syndrome burden in children and adolescents in 2020: a systematic review and modelling analysis. *Lancet Child Adolesc Health*. 2022;6:158–70.

165. World Health O. Population-based approaches to childhood obesity prevention. Geneva: World Health Organization; 2012.

166. Raeside R, Partridge SR, Singleton A, Redfern J. Cardiovascular disease prevention in adolescents: eHealth, co-creation, and advocacy. *Med Sci (Basel)*. 2019;7(2):34.

167. Noubiap JJ, Essouma M, Bigna JJ. Targeting household air pollution for curbing the cardiovascular disease burden: a health priority in sub-Saharan Africa. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2015;17:825–9.