

# **Diplomarbeit**

## **Cholesterin - der große Schwindel?**

**Eine wissenschaftliche Analyse cholesterinkritischer Ansichten**

Eingereicht von

**Lucas Koinegg**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor der gesamten Heilkunde (Dr. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt am

**UNIVERSITÄTSKLINIKUM FÜR INNERE MEDIZIN**

**Klinische Abteilung für Endokrinologie und Diabetologie**

unter der Anleitung von

**Priv.-Doz. Dr.med.univ. Dr.scient.med. Felix Aberer**

**Univ. FA Dr.med.univ. Daniel Hochfellner**

Graz, am 03.02.2025

## **Eidesstattliche Erklärung**

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Des Weiteren erkläre ich hiermit, dass, sofern bei der Erstellung dieser Arbeit Künstliche Intelligenz (KI) Werkzeuge zur Generierung und/oder Korrektur bestimmter Textpassagen verwendet wurden, dieser Einsatz unter Einhaltung ethischer Grundsätze, akademischer Integrität und den Vorgaben meiner Universität erfolgte, sowie in Folge dies transparent gemacht und in angemessener Weise gekennzeichnet wurde.

Graz, am 03.02.2025

Lucas Koinegg eh.

# Zusammenfassung

Unser heutiges Verständnis der Lipidhypothese beruht auf über 150 Jahren Forschung und bildet seit Jahrzehnten eine wichtige Grundlage in der Prävention und Behandlung kardiovaskulärer Erkrankungen.<sup>1-11</sup> Trotz der umfassenden Evidenzbasis hat sich jedoch eine skeptische Bewegung etabliert, die den Zusammenhang zwischen Cholesterin bzw. Lipoproteinen und kardiovaskulären Erkrankungen anzweifelt. Die Skeptiker\*innen bestehen aus einer heterogenen Gruppe, darunter auch Mediziner\*innen und Wissenschaftler\*innen, die ihre kontroversen Ansichten in populärwissenschaftlichen Publikationen und sozialen Medien verbreiten. Ziel dieser Arbeit ist es, häufige Argumente der Cholesterinskeptiker\*innen auf ihre wissenschaftliche Haltbarkeit zu überprüfen.

Im Rahmen einer umfassenden Literaturrecherche wurden wissenschaftliche Primärstudien, Metaanalysen und Leitlinien internationaler Fachgesellschaften ausgewertet. Parallel dazu erfolgte eine Analyse der Literatur und Aussagen der Cholesterinskeptiker\*innen. Wiederkehrende Argumente, wie das angebliche Cholesterin-Paradoxon, die Behauptung, dass niedrige LDL-Werte gesundheitliche Risiken bergen, sowie die umfassende Kritik an der Statintherapie, wurden der aktuellen Datenlage gegenübergestellt.

Die Ergebnisse zeigen, dass die Lipidhypothese durch eine umfangreiche wissenschaftliche Evidenzlage gestützt wird. Eine Senkung der Lipoproteine bzw. des Cholesterins kann das kardiovaskuläre Risiko signifikant reduzieren. Die meisten Argumente der Cholesterinskeptiker\*innen erweisen sich bei genauer Analyse als wissenschaftlich nicht ausreichend fundiert und beruhen häufig auf selektiven oder kontextuell eingeschränkten Darstellungen wissenschaftlicher Daten. Die Arbeit betont die Notwendigkeit einer evidenzbasierten Wissenschaftskommunikation, um Fehlinformationen vorzubeugen und die Akzeptanz präventiver Maßnahmen zur Senkung kardiovaskulärer Risiken zu fördern.

## Abstract

Our current understanding of the lipid hypothesis is based on over 150 years of research and has, for decades, provided a crucial foundation for the prevention and treatment of cardiovascular diseases.<sup>1-11</sup> Despite a robust evidence base, a skeptical movement has emerged that questions the link between cholesterol or lipoproteins and cardiovascular disease. This group of skeptics is heterogeneous, including physicians and scientists who disseminate their controversial views through popular science publications and social media. The aim of this study is to assess common arguments of cholesterol skeptics for their scientific validity.

A comprehensive literature review was conducted, including primary scientific studies, meta-analyses, and guidelines from international medical societies. Additionally, the literature and statements of cholesterol skeptics were analyzed. Recurring arguments, such as the so-called cholesterol paradox, the claim that low LDL levels pose health risks, and extensive criticism of statin therapy, were compared with the current evidence.

The results demonstrate that the lipid hypothesis is supported by extensive scientific evidence. Reducing lipoprotein or cholesterol levels can significantly lower cardiovascular and mortality risk. Upon closer examination, the arguments of cholesterol skeptics are scientifically unsustainable and are often based on selective or contextually isolated representations of scientific data. This study underscores the need for clear, evidence-based science communication to prevent misinformation and to promote the acceptance of preventive measures aimed at reducing cardiovascular risk.

# Inhaltsverzeichnis

<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>.....</b>
<b>Abbildungsverzeichnis.....</b>	<b>.....</b>
<b>Tabellenverzeichnis.....</b>	<b>.....</b>
<b>1. Einleitung.....</b>	<b>1</b>
1.1    Kontroversen in der Medizin.....	1
1.2    Die Lipidhypothese in der Kritik.....	2
1.3    Die Welt der Lipidskeptiker*innen.....	3
1.4    Gesellschaftlicher Einfluss cholesterinkritischer Inhalte.....	5
1.5    Fragestellung und Zielsetzung.....	8
<b>2. Material und Methoden.....</b>	<b>9</b>
<b>3. Kardiovaskuläre Erkrankungen.....</b>	<b>10</b>
3.1    Definition.....	10
3.2    Epidemiologie & gesellschaftliche Herausforderungen.....	10
3.3    Kardiovaskuläre Risikofaktoren.....	11
3.4    Atherosklerose.....	12
3.4.1    Definition.....	12
3.4.2    Pathogenese der Atherosklerose (Atherogenese).....	12
<b>4. Grundlagen der Lipidologie.....</b>	<b>14</b>
4.1    Lipide.....	14
4.1.1    Fettsäuren.....	14
4.1.2    Cholesterin.....	14
4.1.3    Triglyceride.....	15
4.2    Lipoproteine.....	15
4.2.1    Apolipoproteine.....	15
4.3    Lipid- & Lipoproteinmetabolismus.....	16
4.3.1    Exogener Stoffwechselweg.....	16
4.3.2    Endogener Stoffwechselweg.....	17
4.3.3    HDL-Metabolismus & Reverser Cholesterintransport.....	17
<b>5. Dyslipidämie.....</b>	<b>19</b>
5.1    Definition & Einteilung.....	19
5.1.1    Epidemiologie.....	20
5.2    Diagnostik.....	20

5.2.1	Bestimmung der Lipidanteile.....	20
5.2.2	Bestimmung der Lipoproteine & Apolipoproteine.....	21
5.3	Risikobewertung und Behandlungsziele.....	22
5.3.1	Behandlungsziele der Dyslipidämie.....	23
5.4	Therapie.....	25
5.4.1	Lifestyle-Modifikation.....	25
5.4.2	Therapieschema Pharmakotherapie.....	26
5.4.3	Lipidsenker.....	26
<b>6.</b>	<b>Ergebnisse.....</b>	<b>28</b>
6.1	Lipoproteine, Cholesterin & kardiovaskuläres Risiko.....	28
6.1.1	Historische Meilensteine der Lipidhypothese.....	29
6.1.2	Prospektive Studien.....	32
6.1.3	Genetische Faktoren.....	34
6.1.4	Mendelsche Randomisierung.....	36
6.1.5	Interventionsstudien.....	38
6.1.6	Kumulativer Effekt, Cholesterinjahre & Atherosklerose.....	43
6.1.7	Lp(a).....	47
6.1.8	Conclusio.....	47
6.2	Cholesterin-Paradoxon & U-förmige Mortalitätskurven.....	49
6.2.1	Hintergründe und Erklärungsansätze.....	50
6.2.2	Conclusio.....	53
6.3	Gesundheitsrisiken bei niedrigem Cholesterin.....	54
6.3.1	Genetische Mutationen mit sehr niedrigem LDL-C.....	55
6.3.2	Interventionsstudien & sehr niedriges LDL-C.....	57
6.3.3	Niedriges LDL-C und kognitiver Verfall.....	58
6.3.4	Niedriges LDL-C und Schlaganfallrisiko.....	59
6.3.5	Conclusio.....	61
6.4	LDL-Größe und Atherosklerose.....	62
6.4.1	Partikelgröße und kardiovaskuläres Risiko.....	62
6.4.2	Conclusio.....	66
6.5	Gesättigte Fettsäuren und kardiovaskuläres Risiko.....	67
6.5.1	Gesättigte Fettsäuren und LDL-C.....	68
6.5.2	Gesättigte Fettsäuren und kardiovaskuläres Risiko.....	70
6.5.3	Minnesota Coronary Experiment.....	72
6.5.4	Conclusio.....	73
6.6	Wirksamkeit der Statintherapie.....	74
6.6.1	Kardiovaskuläres Risiko unter Statintherapie.....	74

6.6.2	Absolutes Risiko und NNT.....	76
6.6.3	Statine in der Primärprävention.....	78
6.6.4	Conclusio.....	80
6.7	Nebenwirkungen der Statintherapie.....	82
6.7.1	Statine und muskuläre Nebenwirkungen.....	83
6.7.2	Statine und Diabetes Mellitus.....	87
6.7.3	Conclusio.....	88
<b>7.</b>	<b>Diskussion.....</b>	<b>89</b>
<b>8.</b>	<b>Literaturverzeichnis.....</b>	<b>93</b>

## Abkürzungsverzeichnis

- ABCA1/G1** - ATP-Binding Cassette-Transporter A1/G1 (dt. ATP-bindende-Kassette-Transporter A1/G1)
- ABCG5 or 8** – ATP-Binding Cassette Subfamily-G Member 5 or 8
- ACC** - American College of Cardiology
- AHA** - American Heart Association
- ANGPTL3** - Angiopoietin-like 3 (dt. Angiopoetin-ähnliches Protein 3)
- AP** - Angina Pectoris
- Apo-B** - Apolipoprotein B
- Apo-E** - Apolipoprotein E
- ARR** - Absolute Risk Reduction (dt. Absolute Risikoreduktion)
- ATP** - Adenosintriphosphat
- BMI** - Body Mass Index (dt. Körpermassindex)
- BMJ** - British Medical Journal
- CAC** - Coronary Artery Calcium (dt. Koronarer Kalzium-Score)
- CETP** - Cholesterinester-Transferprotein
- CK** - Creatinkinase
- CKD** - Chronic Kidney Disease (dt. Chronisches Nierenversagen)
- COPD** - Chronic Obstructive Pulmonary Disease (dt. Chronisch obstruktive Lungenerkrankung)
- CRP** - C-reaktives Protein
- CTTC** - Cholesterol Treatment Trialists Collaboration
- DM(-II)** - Diabetes Mellitus (-Typ 2)
- EAS** - European Atherosclerosis Society
- ESC** - European Society of Cardiology
- ER** - Endoplasmatisches Retikulum
- FH** - Familiäre Hypercholesterinämie
- GBD** - Global Burden of Disease
- HbA1c** - Hämoglobin A1c
- HDL** - High-Density Lipoprotein (dt. Lipoprotein mit hoher Dichte)
- HDL-C** - High-Density Lipoprotein-Cholesterol (dt. Cholesterinkomponente der Lipoproteine mit hoher Dichte)

**HDL-P** - High-Density Lipoprotein-Particle (dt. Partikel der Lipoproteine mit hoher Dichte)

**HDL-R** - High-Density Lipoprotein-Receptor (dt. Rezeptor für Lipoproteine mit hoher Dichte oder HDL-Rezeptoren)

**HF** - Heart Failure (dt. Herzversagen)

**HMG-CoA** - 3-Hydroxy-3-methylglutaryl-Coenzym A

**hsCRP** – High-sensitivity C-reactive protein (dt. hochsensitives C-reaktives Protein)

**hs-cTnT** - Hochsensitives Troponin T

**IDL** - Intermediate-Density Lipoprotein (dt. Lipoprotein mittlerer Dichte)

**IMD** - Intima-Media-Dicke

**KHK** - Koronare Herzkrankheit

**LCAT** - Lecithin-Cholesterin-Acyltransferase

**LDL** - Low-Density Lipoprotein (dt. Lipoprotein niedriger Dichte)

**LDL-C** - Low-Density Lipoprotein-Cholesterol (dt. Cholesterinkomponente der Lipoproteine mit niedriger Dichte)

**LDL-P** - Low-Density Lipoprotein-Particle (dt. Partikel der Lipoproteine mit niedriger Dichte)

**LDL-R** - Low-Density Lipoprotein-Receptor (dt. Rezeptor für Lipoproteine mit niedriger Dichte oder LDL-Rezeptoren)

**Lp(a)** - Lipoprotein (a)

**M-CSF** - Macrophage Colony-Stimulating Factor (dt. Monozytenkolonien-stimulierender Faktor)

**MeSH** - Medical Subject Headings

**MI** – Myokardinfarkt

**MUFA** - Monounsaturated Fatty Acid (dt. Einfach Ungesättigte Fettsäure)

**NAFLD** - Nonalcoholic Fatty Liver Disease (dt. Nicht-alkoholische Fettleber-Erkrankung)

**NCD** - Noncommunicable Diseases (dt. Nicht übertragbare Krankheiten)

**NNT** - Number Needed to Treat (dt. Anzahl der notwendigen Behandlungen)

**NPC1L1** - Niemann-Pick C1-artiges Protein 1

**PESA** - Progression of Early Subclinical Atherosclerosis

**PCSK9** - Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9

**PUFA** - Polyunsaturated Fatty Acid (dt. Mehrfach Ungesättigte Fettsäure)

**RCT** - Randomized Controlled Trial (dt. Randomisierte kontrollierte Studie)

**SAMS** - Statin-Assoziierte Muskelsymptome

**SCAP** - SREBP cleavage-activating protein

**SCORE2** - Systematic Coronary Risk Evaluation 2

**SFA** - Saturated Fatty Acid (dt. Gesättigte Fettsäure)

**siRNA** - Small Interfering Ribonucleic Acid

**SREBP** - Sterol Regulatory Element-Binding Protein

**TC** - Total Cholesterol (dt. Gesamtcholesterin)

**TIA** - Transitorisch Ischämische Attacke

**TG** – Triglyceride

**ULN** - Upper limit of normal (dt. Oberer Grenzwert des Referenzbereichs)

**VHFA** - Vorhofflimmerarrhythmie

**VLDL** - Very Low-Density Lipoprotein (dt. Lipoprotein mit sehr geringer Dichte)

**WHO** - World Health Organization (dt. Weltgesundheitsorganisation)

# Abbildungsverzeichnis

<b>Abbildung 1.</b> Unterbrochene Zeitreihenanalyse: Veränderungen im Anteil der Patient*innen die ihre Statintherapie beendeten – Unterteilung nach Primär - und Sekundärprävention <sup>52</sup> .....	<b>18</b>
<b>Abbildung 2.</b> Google Trends - Interesse im zeitlichen Verlauf: Suchbegriff „Cholesterol Myth“ (1.1.2010-30.04.2024). Datenquelle: Google Trends ( <a href="https://www.google.com/trends">https://www.google.com/trends</a> ) <sup>61</sup> .....	<b>19</b>
<b>Abbildung 3.</b> Genereller Aufbau eines Lipoproteins (links). Schematische Darstellung der Lipoproteine anhand ihrer Lipidkomponenten, Apolipoproteine und Größen- bzw. Dichteverhältnissen. <sup>81</sup> .....	<b>28</b>
<b>Abbildung 4.</b> Schematische Darstellung des exogenen, endogenen und HDL-Stoffwechselweges. Abkürzungen: CHYL=Chylomikronen, CHYL-R=Chylomikronen-Reste, LPL=Lipoproteinlipase, VLDL=Very Low Density Lipoprotein, IDL= Intermediate Density Lipoprotein, LDL=Low Density Lipoprotein, LDL-R=Low Density Lipoprotein-Rezeptor, SREBP= Sterol Regulatory Element-Binding Protein, ApoA-I=Apolipoprotein A-I, HDL= High Density Lipoprotein, Nat. HDL= Natives High Density Lipoprotein, LCAT= Lecithin-Cholesterin-Acyltransferase, CETP= Cholesterinester-Transferprotein.....	<b>31</b>
<b>Abbildung 5.</b> SCORE2 – Algorithmus: Bestimmung des 10-Jahres-Risikos für kardiovaskuläre Erkrankungen anhand von Alter, Geschlecht, systolischen Blutdruck, non-HDL-C und Raucherstatus. Abbildung für Bevölkerungsgruppen mit mäßigem Risiko. <sup>72,105</sup> .....	<b>35</b>
<b>Abbildung 6.</b> Mediane Cholesterinkonzentration der 16 Kohorten und die korrespondierende 10-Jahres-Sterblichkeitsrate durch koronare Herzkrankheiten. <sup>148</sup> .....	<b>46</b>
<b>Abbildung 7.</b> Unterschiedliche Mechanismen der LDL-C-Senkung, ob genetisch bedingt oder therapeutisch erzielt, zeigen pro Einheit LDL-C-Reduktion vergleichbare Effekte auf das KHK-Risiko (Standardisierte Daten). <sup>5</sup> .....	<b>50</b>
<b>Abbildung 8.</b> Aus Sniderman et al.: Interventionen anhand der gewichteten LDL-C-Differenz in den jeweiligen Studiengruppen (95%-KI als vertikale Linien). Quadratische Marker kennzeichnen Therapien, die LDL-C über den LDL-R senken.	

Der Meta-Regressionstrend ist durch die schwarze Linie dargestellt (ü-KI als strichlierte Linie). <sup>178</sup> .....	<b>55</b>
<b>Abbildung 9.</b> Das Erreichen der Schwelle von 5000 mg/dL-Jahren und des durchschnittlichen Herzinfarktalters in Abhängigkeit von der durchschnittlichen LDL-C Konzentration. <sup>181</sup> .....	<b>57</b>
<b>Abbildung 10.</b> Zusammenhang zwischen LDL-Cholesterin und Prävalenz, sowie dem Ausmaß der Atherosklerose <sup>182</sup> .....	<b>58</b>
<b>Abbildung 11.</b> Log-lineare Assoziation zwischen einer Einheitenänderung des LDL-Cholesterinspiegels und dem Risiko für KHK: Ergebnisse aus Meta-Analysen von Mendelschen Randomisierungsstudien, prospektiven Kohortenstudien und RCTs. <sup>5</sup> .....	<b>61</b>
<b>Abbildung 12.</b> U-Kurve zwischen Cholesterin und Gesamtmortalität. Altersbereinigtes Risiko in Zusammenhang mit 18 Kategorien des Gesamtcholesterins (Männer und Frauen) – Daten aus der der prospektiven Studie von Yi et al. <sup>191</sup> .....	<b>62</b>
<b>Abbildung 13.</b> 7 genetische Polymorphismen/Erkrankungen, die mit LDL-C-Konzentrationen von unter 30 mg/dL einhergehen können - sowie deren potenziell protektiven Eigenschaften und Komorbiditäten. Die Komorbiditäten sind nicht üblicherweise nicht mit niedrigen LDL-C-Konzentrationen assoziiert. <sup>201</sup> .....	<b>68</b>
<b>Abbildung 14.</b> Die durchschnittliche Intima-Media-Dicke (IMD) in Abhängigkeit von steigenden Konzentrationen großer und kleiner LDL-Partikel <sup>229</sup> .....	<b>77</b>
<b>Abbildung 15.</b> Panel A zeigt die Inzidenz tödlicher und nicht tödlicher koronarer Herzkrankheit (KHK)-Ereignisse in Abhängigkeit von der durchschnittlich erreichten LDL-C-Konzentration in verschiedenen Statin-Studien. Panel B veranschaulicht die durchschnittliche volumetrische Veränderung von Atheromen, gemessen mittels intravaskulären Ultraschalls, die in Zusammenhang mit der LDL-C-Anpassung steht. <sup>5</sup> .....	<b>94</b>

## Tabellenverzeichnis

<b>Tabelle 1.</b> Hauptfaktoren, Modifikatoren und klinische Zustände die das Auftreten von kardiovaskulären Erkrankungen beeinflussen können. <sup>72</sup> .....	<b>23</b>
<b>Tabelle 2.</b> Behandlungsziele gängiger Lipidparameter anhand des errechneten kardiovaskulären Risikos. Abhängig von Risiko, Lebenszeitbenefit, Komorbiditäten und Patientenpräferenz kann eine weitere Senkung angestrebt werden. Für Patient*innen mit etablierter kardiovaskulärer Erkrankung und einem zweiten vaskulären Ereignis innerhalb von 2 Jahren trotz maximaler Statintherapie kann ein LDL-C-Zielwert von <1 mmol/L (38,67 mg/dL) erwogen werden. <sup>7,72</sup> .....	<b>36</b>
<b>Tabelle 3.</b> Erstrebenswerte Richtwerte der restlichen Lipidparameter. Triglyceride unterteilt in nüchtern bzw. nicht-nüchtern. HDL-C unterteilt in Männer bzw. Frauen. <sup>111</sup> .....	<b>36</b>
<b>Tabelle 4.</b> Natürlich vorkommende, gesättigte Fettsäuren – aufsteigend sortiert nach chemischer Klassifikation (Anzahl der Kohlenstoffatome : Anzahl der Doppelbindungen). Übernommen von Astrup et. al. <sup>233</sup> .....	<b>79</b>
<b>Tabelle 5.</b> Isokalorischer Austausch von Fettsäuren und Kohlenhydraten: Einfluss auf Lipide. <sup>236</sup> .....	<b>80</b>

# 1. Einleitung

## 1.1 Kontroversen in der Medizin

Wissenschaftliche Forschung und paradigmatische Entwicklungen fördern den medizinischen Fortschritt und erweitern die Behandlungsmöglichkeiten für verschiedene Erkrankungen. Neuartige Therapiemethoden und Empfehlungen sollten sorgfältig auf Wirksamkeit und Sicherheit untersucht werden, bevor diese eine breite Anwendung finden. Eine Verletzung dieses Prinzips kann weitreichende Folgen haben, wie etwa bei dem Contergan-Skandal um den Wirkstoff Thalidomid in den 1960er Jahren. Jedoch können auch am entgegengesetzten Ende des Spektrums unerwünschte Effekte entstehen. So kann ein Übermaß an unverhältnismäßiger Skepsis die Verbreitung lebensrettender Maßnahmen verzögern und im schlimmsten Fall sogar verhindern. Ein Paradebeispiel ist die Geschichte von Ignaz Semmelweis, der 1847, also in einer Zeit vor der Keimtheorie, den Zusammenhang zwischen Händedesinfektion und der Sterblichkeitsrate bei Kindbettfieber erkannte. Seine Hypothese stieß unter Kollegen überwiegend auf Ablehnung, da diese mit den damals vorherrschenden Theorien im Widerspruch stand.<sup>12</sup> Weitere Beispiele für diese Dynamik ist die kontroverse Verwendung von Anästhetika im 19. Jahrhundert,<sup>13</sup> die Entdeckung von Helicobacter Pylori als Hauptursache für Magengeschwüre,<sup>14</sup> sowie die rezente Impfskepsis im Rahmen der Covid19-Pandemie.<sup>15</sup>

Auch im Bereich kardiovaskulärer Erkrankungen und Risikofaktoren sind solche Entwicklungen, zumindest aus historischer Sicht, allgegenwärtig. So wurde Bluthochdruck nicht immer als die signifikante Erkrankung betrachtet, wie wir sie heute kennen. In der ersten Hälfte des 20. Jahrhunderts waren einige Ärzt\*innen noch der Ansicht, ein hoher Blutdruck wäre ein Kompensationsmechanismus, der keinerlei Behandlung bedurfte.<sup>16</sup> Blutdruckwerte, die aus heutiger Perspektive als potenziell lebensbedrohlich wahrgenommen werden, wurden damals als kaum besorgniserregend eingestuft. So wurde dem amerikanischen Präsidenten Franklin D. Roosevelt bekanntermaßen ein gutes Gesundheitszeugnis ausgestellt, obwohl sein Blutdruck auf etwa 220/120mmHg gemessen wurde.<sup>17</sup> Selbst in den 1980ern wurden systolische Blutdruckwerte von 150-180mmHg noch als „milde Hypertonie“ eingestuft.<sup>18</sup>

*“The greatest danger to a man with high blood pressure lies in its discovery, because then some fool is certain to try and reduce it.”* <sup>16,19</sup>

- Dr. John J. Hay, 1931.

## 1.2 Die Lipidhypothese in der Kritik

Eine besonders hartnäckige Ausprägung dieser Skepsis findet man in der Domäne der Lipidhypothese. Die Lipidhypothese besagt, dass Cholesterin, insbesondere jedoch dessen Transportvehikel, die Lipoproteine, einen zentralen Risikofaktor in der Entstehung bzw. Modulation von atherosklerotischer Veränderung und der Entwicklung von kardiovaskulären Erkrankungen darstellen. <sup>5-7</sup>

Schon im historischen Kontext wurde die atherogene Rolle des Cholesterins bzw. der Lipoproteine, trotz akkumulierender Evidenzlage, immer wieder bestritten. Der Widerstand führte zu intensiven Debatten. <sup>3</sup> Widersprüchliche Evidenz und offene Fragen boten Raum für ausgiebige Kritik und Zweifel. <sup>20-23</sup> Aus heutiger Sicht ist die Datenlage jedoch überwältigend und die Lipidhypothese wird überwiegend als bestätigt angesehen. <sup>5-10</sup>

Eine heterogene Gruppe von vermeintlichen Skeptiker\*innen, darunter auch Ärzt\*innen und Wissenschaftler\*innen, bestreiten die Gültigkeit der Lipidhypothese bis heute. <sup>24-46</sup> Sie argumentieren, dass die Rolle von Cholesterin als kardiovaskulärer Risikofaktor nach wie vor missverstanden oder überbewertet wird. Auch die Wirksamkeit und Sicherheit von therapeutischen Interventionen, insbesondere die Rolle der Statine, werden in Frage gestellt. Die verschiedenen Argumente beinhalten üblicherweise eine Diskreditierung bzw. alternative Interpretation der Studienlage und die Präsentation eines neuen Erklärungsmodells. Zusätzlich findet man Empfehlungen, die oft im Gegensatz zum wissenschaftlichen Konsens stehen. Die Ansichten sind dank der Zugänglichkeit des Internets mittlerweile auf diversen Plattformen verbreitet.

Dazu zählen neben wissenschaftlichen Publikationen auch zahlreiche Bücher, Videos, Dokumentationen, Blogs, Zeitungsberichte und Beiträge auf sozialen Netzwerken. <sup>24-46</sup>

### 1.3 Die Welt der Lipidskeptiker\*innen

Die Welt der Lipidskeptiker\*innen ist divers und umfasst ein breites Spektrum an Ansichten. Ein Beispiel ist Anthony Colpo's „Der große Cholesterinschwindel - Warum alles, was man Ihnen über Cholesterin, Diät und Herzinfarkt erzählt hat, falsch ist!“.<sup>24</sup> Der Autor, ein australischer Fitnesstrainer, kritisiert auf über 500 Seiten die Validität der Lipidhypothese und erklärt die nach seiner Sicht wahren Auslöser von Herzkreislauferkrankungen. Ein wesentlicher Teil seiner Kritik basiert auf der aus seiner Sicht fehlerhaft interpretierten Studienlage. Mit über 1400 Literaturverweisen wirken die Argumente auf den ersten Blick wissenschaftlich legitim. Mit ähnlicher Rhetorik argumentiert der britische Allgemeinmediziner Dr. Malcolm Kendrick in seinem Werk „The Great Cholesterol Con“.<sup>25</sup> In seinem 2019 veröffentlichten Buch „A Statin Nation - Damaging Millions in a Brave New Post-health World“<sup>26</sup> geht der bekannte Statin-Kritiker zudem auf die aus seiner Sicht „skandalösen Hintergründe“ der Lipidsenker ein. Positive Auswirkungen seien laut Kendrick oft unbewiesen, potenziell schwere Nebenwirkungen werden marginalisiert. Der Grund dahinter sei unter anderem die Profitgier bzw. Einfluss der Pharmaindustrie. In einem Artikel aus dem Jahr 2014 bezeichnet Kendrick Statine als ein Monster, welches möglicherweise nicht mehr vernichtet werden kann.<sup>27</sup>

Ähnliche Muster findet man auch in „The Great Cholesterol Myth: Why Lowering Your Cholesterol Won't Prevent Heart Disease - And the Statin-Free Plan That Will“.<sup>28</sup> Auch in der rein deutschsprachigen Literaturszene haben sich cholesterinkritische Inhalte etabliert. Beispiele dafür wären zum Beispiel „Keine Angst vor Cholesterin! Was Statine und Co. bei uns anrichten – und was wir stattdessen für Herz und Kreislauf tun können“<sup>29</sup> von Dr. Jörg Conradi oder „Die Cholesterin-Lüge: Das Märchen vom bösen Cholesterin“<sup>30</sup> vom mittlerweile verstorbenen Chirurgen Walter Hartenbach.

Uffe Ravnskov ist eine Schlüsselfigur der cholesterinkritischen Szene. Der dänische Arzt ist Gründer und Sprecher des International Network of Cholesterol Skeptics (THINCS).<sup>31</sup> Weltweit umfasst das Netzwerk über 100 Wissenschaftler\*innen,<sup>31</sup> die durch ihre kritische Haltung zur Lipidhypothese vereint sind und auch aktiv dagegen argumentieren.<sup>32</sup> Auf seiner Webseite beschreibt er die Auffassung des Risikofaktors Cholesterin als „den größten medizinischen Skandal der modernen

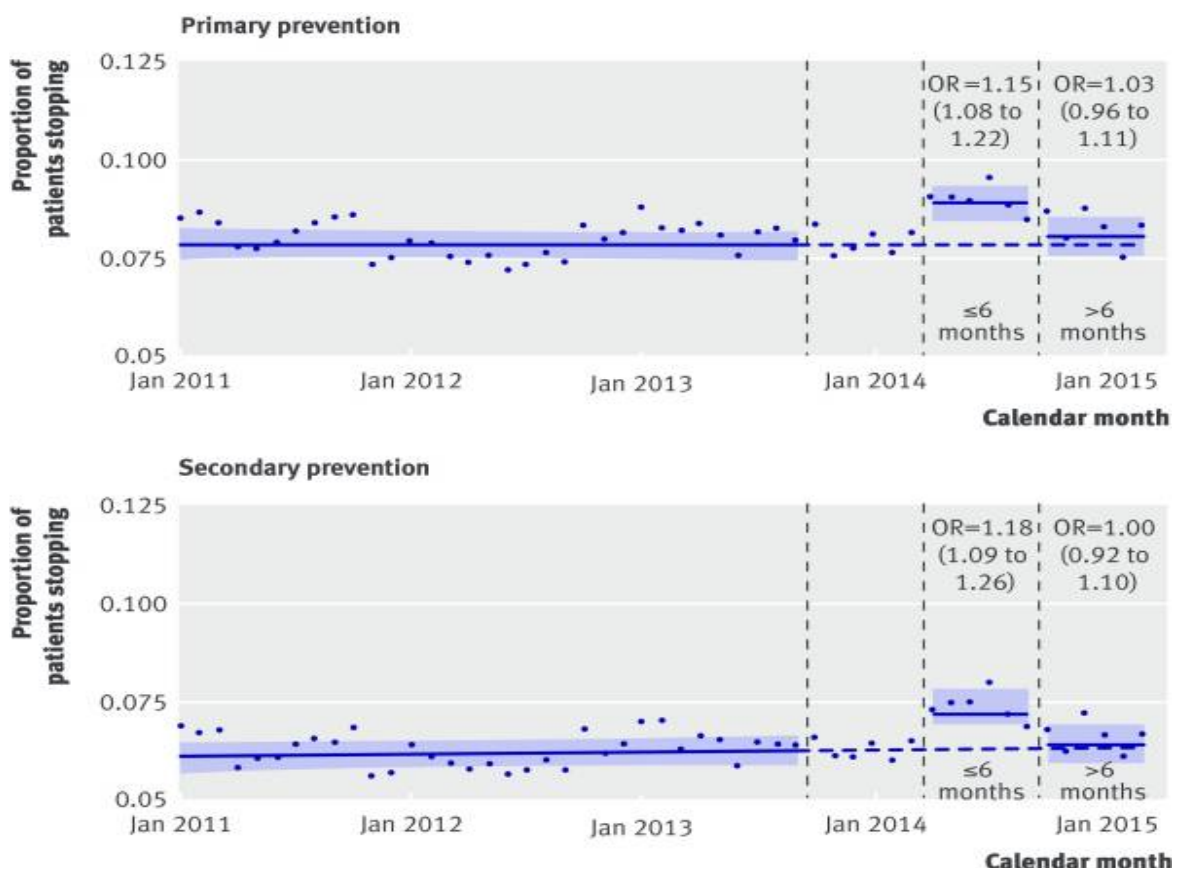
Zeit“.<sup>33</sup> Im Gegensatz zu anderen Kritiker\*innen, publiziert Ravnkov seine Ansichten regelmäßig in wissenschaftlichen Fachzeitschriften.<sup>34-37</sup>

Ein weiterer Aspekt ist die Rolle videografischer Inhalte. So erzählt man in „Fat Fiction“<sup>38</sup> die Geschichte der US-amerikanischen Ernährungsrichtlinien und die damit verbundenen Empfehlungen zum Konsum gesättigter Fettsäuren. Auch hier wird der wissenschaftliche Konsens in Frage gestellt oder komplett negiert. Die nötige Plausibilität wird durch Interviews mit bekannten Szenepersönlichkeiten verstärkt. Auch öffentlich-rechtliche Medien haben sich in der Verbreitung cholesterinkritischer Inhalte beteiligt. Der deutsch-französische Fernsehkanal ARTE sendete 2016 die cholesterinkritische Dokumentation „Cholesterin – der große Bluff“.<sup>39</sup> Ungeachtet der realen Studienlage wird darin die Lipidhypothese als hartnäckiges Dogma charakterisiert. In der Dokumentation werden Statine mit häufigen, schweren Nebenwirkungen in Verbindung gebracht. So wird die Leidensgeschichte eines Patienten präsentiert, welcher durch Statine angeblich an Alzheimer erkrankte und die Erkrankung nach Absetzen der Medikation wieder ausheilte. Als die Dokumentation im Folgejahr noch einmal ausgestrahlt wurde, reagierte die European Society of Cardiology (ESC) mit einer Pressemitteilung und bezeichnete die Inhalte als Falschinformation und die Ausstrahlung als in gefährlicher Weise unverantwortlich.<sup>40</sup> Eine neue Dimension dieser Lipidskeptiker\*innen eröffnete sich durch die Expansion von Videoportalen und sozialen Netzwerken. Die Popularität von Plattformen wie YouTube oder Twitter erlaubte die Etablierung einer neuartigen Szene an Gesundheits-Influencer\*innen mit teils enormer Reichweite. Neben vielen seriösen Personen findet man darunter auch wieder Vertreter\*innen von wissenschaftskritischen Inhalten. Ken Berry, Autor von „Lies My Doctor Told Me“,<sup>41</sup> betreibt mit Millionen von Abonnent\*innen einen der größten YouTube-Kanäle dieser Art. In seinen Videos behandelt er eine Vielzahl von gesundheitsbezogenen Themen, darunter auch die Rolle des Cholesterins und Statine.<sup>42,43</sup> Das zentrale Element ist wiederum die Ablehnung konsensorientierter Empfehlungen und das Einbringen alternativer Erklärungsmodelle. Analoge Muster findet man unter anderem auch bei den YouTube-Kanälen von „Dr. Eric Berg“<sup>44</sup>, „Dr. Sten Ekberg“<sup>45</sup> oder im deutschsprachigen Raum bei „Sören Schumann - Gesundheit Ganzheitlich“.<sup>46</sup> Parallel dazu werden die Inhalte auf den anderen sozialen Plattformen mit großer Reichweite geteilt.

## 1.4 Gesellschaftlicher Einfluss cholesterinkritischer Inhalte

Medien haben das Potenzial, das Verhalten der Konsument\*innen in gesundheitlichen Belangen wesentlich zu beeinflussen.<sup>47</sup> Niederdeppe et al. zeigten, dass eine vermehrte Exposition gegenüber Statin-Werbung mit einer Zunahme der Hypercholesterinämie-Diagnosen und dem Einsatz der Lipidsenker assoziiert ist.<sup>48</sup> Negative Berichterstattung ist dagegen mit einer verminderten Rate an Therapieeinleitungen und geringerer Einnahmehäufigkeit assoziiert.<sup>49</sup>

Ein kritischer Beitrag im British Medical Journal (BMJ) berichtete 2013 unter anderem von einer unüblich hohen Statin-Nebenwirkungsrate in einer retrospektiven Beobachtungsstudie.<sup>50</sup> Im gleichen Zeitraum publizierte das BMJ einen Artikel des bekannten Cholesterin- und Statinkritikers Aseem Malhotra.<sup>51</sup> Dies führte in Großbritannien zu einer intensiven Phase medialer Berichterstattung und öffentlichen Diskussionen über die Risiko-Nutzen-Abwägung von Statinen. Eine unterbrochene Zeitreihenanalyse von Matthews et. al.<sup>52</sup> zeigte einen vorübergehenden Anstieg an Patient\*innen, die ihre aktive Statintherapie in dieser Periode beendeten (siehe *Abbildung 1*).

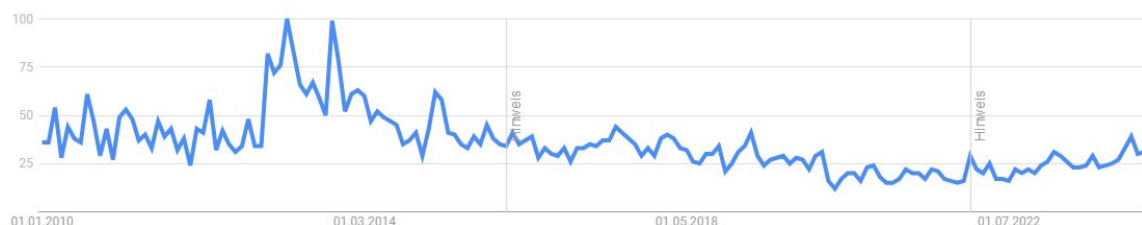


**Abbildung 1.** Unterbrochene Zeitreihenanalyse: Veränderungen im Anteil der Patient\*innen die ihre Statintherapie beendeten. Unterteilung nach Primär- und Sekundärprävention.<sup>52</sup>

Der geschätzte Einfluss auf die öffentliche Gesundheit ergab mehr als 200 000 Statin-Therapieabbrüche in den folgenden 6 Monaten und mindestens 2173 zusätzliche kardiovaskuläre Ereignisse in den nächsten 10 Jahren.<sup>52</sup> Dieser Zusammenhang zwischen negativer Berichterstattung über Statine und zunehmenden Therapieabbrüchen wurde auch in einer großen, dänischen Studie von Nielsen et al.<sup>53</sup>, einer australischen Arbeit von Schaffer et al.<sup>54</sup>, sowie zwei kleineren Studien aus Frankreich<sup>55</sup> und der Türkei<sup>56</sup> gefunden.

Therapieabbrüche bzw. unzureichende Adhärenz können schwerwiegende Konsequenzen nach sich ziehen. In einem systematischen Review von De Vera et al., welches Daten aus 28 prospektive Studien umfasst, war eine fehlende Adhärenz bei der Einnahme von Statinen mit einem bis zu vierfach erhöhtem Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse, sowie mit einem mehr als doppelt so hohen Mortalitätsrisiko assoziiert.<sup>57</sup> Die Beziehung zeigt zudem einen inversen Zusammenhang zum Ausmaß der Adhärenz.<sup>58</sup>

Analog zu diesen Daten stellt sich die Frage um den spezifischen Einfluss der Literatur der Cholesterinskeptiker\*innen. Wissenschaftliche Untersuchungen liegen diesbezüglich bis dato nicht vor. Der Einfluss ist dadurch nur induktiv, also über jenen der Medien zu bewerten. Ein Interesse an den cholesterinkritischen Ansichten ist definitiv gegeben. Generell gewinnen Gesundheitsinformationen aus alternativen Internetquellen, trotz oft fraglicher Qualität, zunehmend an Bedeutung.<sup>59,60</sup> Google Trends stellt einen relativen Suchvolumenindex bereit, um die Beliebtheit eines bestimmten Suchbegriffs über einen Zeitraum darzustellen. Unter dem Suchbegriff „Cholesterol-Myth“ (dt. „Cholesterin-Mythos“) zeigt sich ein konstantes Nachfragemuster (siehe *Abbildung 2*).<sup>61</sup>



**Abbildung 2.** Google Trends - Interesse im zeitlichen Verlauf: Suchbegriff „Cholesterol Myth“ (1.1.2010-30.04.2024). Datenquelle: Google Trends (<https://www.google.com/trends>).<sup>61</sup>

Widergespiegelt wird dieser Trend in den Verkaufs- und Zuschauerzahlen der Medienlandschaft. Cholesterinkritische Literatur ist auf Amazon.com regelmäßig in medizinspezifischen Bestsellerlisten vertreten.<sup>24-30</sup> Videos von alternativen Medizin-Influencer\*innen oder cholesterinkritische Dokumentationen werden teilweise millionenfach angesehen.<sup>42-46</sup> Die fast durchwegs positiven Reaktionen der Konsument\*innen lassen darauf schließen, dass diese alternativen Quellen zudem großes Vertrauen genießen. So bezeichnet ein Käufer von Colpo's „Der große Cholesterin-Schwindel“ das Buch als „eine tolle Entscheidungshilfe in Bezug auf Statine/Cholesterinsenker“.<sup>62</sup>

## 1.5 Fragestellung und Zielsetzung

Herz-Kreislauf-Erkrankungen stellen weltweit die führende Todesursache dar.<sup>63</sup> Die Prävention und Behandlung kardiovaskulärer Risikofaktoren sind damit von zentraler Bedeutung. Multiple Evidenzketten weisen auf einen kausalen Zusammenhang zwischen Lipoproteinen bzw. Cholesterin und kardiovaskulären Erkrankungen hin.<sup>5,6</sup> Die Lipidhypothese ist der pathophysiologische Standard, an dem sich lipidmodifizierende Therapien orientieren. Damit stellen sich die Argumente der Cholesterinskeptiker\*innen gegen eine etablierte und konsensstarke Evidenzgrundlage. Nichtsdestotrotz stoßen die Ideen der Skeptiker\*innen, vor allem dank den ungefilterten und unvalidierten Verbreitungsmöglichkeiten des Internets, auf großes Interesse.<sup>24-46</sup> Es ist nicht unwahrscheinlich, dass die Inhalte einen signifikanten Einfluss auf das Verhalten der Konsument\*innen und damit die öffentliche Gesundheit ausüben. Demnach ist eine kritische Auseinandersetzung mit diesen Argumenten erforderlich.

*Wie hoch ist der wissenschaftliche Wahrheitsgehalt der Argumente tatsächlich?*

Haben die Kritiker\*innen recht, würde dies vermutlich einen Paradigmenwechsel bedeuten. Das kollektive Verständnis von kardiovaskulären Erkrankungen müsste überarbeitet werden. Millionen von Menschen mit lipidsenkender Therapie müssten bezüglich fraglicher Indikation reevaluiert werden. Das gesellschaftliche Vertrauen in die moderne Medizin und speziell in Ärzt\*innen wäre vermutlich nachhaltig geschädigt.

Ziel dieser wissenschaftlichen Arbeit ist eine kritische Auseinandersetzung mit cholesterinkritischen Argumenten. Die Arbeit gliedert sich dabei in drei Bereiche: Der erste Teil beinhaltet eine generelle Übersicht über kardiovaskuläre Erkrankungen und die Atherogenese. Im zweiten Teil werden der Lipidstoffwechsel, die Dyslipidämie, sowie die leitlinienkonformen Empfehlungen und aktuelle Therapiemöglichkeiten beschrieben. Der Hauptteil behandelt die Argumente an sich. Wie standhaft sind die Aussagen der Lipidskeptiker\*innen unter dem kritischen Maßstab wissenschaftlicher Legitimität? Speziell wird dabei auf Argumente eingegangen, die sich gegen die Aussagen der Lipidhypothese und den pharmazeutischen Interventionsmöglichkeiten stellen.

## 2. Material und Methoden

Die vorliegende Diplomarbeit beruht auf einem Literaturreview gemäß den Richtlinien für die Erstellung einer Diplomarbeit der Medizinischen Universität Graz.<sup>64</sup> Im Vorfeld erfolgte eine unsystematische Recherche cholesterinkritischer Inhalte. Dies beinhaltete eine Vielzahl von Büchern, Dokumentationen, Youtube-Videos, Inhalten auf Social-Media-Plattformen und wissenschaftliche Publikationen (dargelegt in Kapitel 1.3).<sup>24-46</sup> Besonderer Fokus wurde dabei auf die Reichweite der Inhalte, gemessen an Zuschauer- und Verkaufszahlen bzw. Zitierungen, gelegt.

Für die Arbeit ausgewählt wurden vor allem jene Argumente, die sich spezifisch gegen die Aussagen bzw. Implikationen der Lipidhypothese stellen und sich plattformübergreifend wiederholen. Im Anschluss wurden die Aussagen auf ihren Tatsachengehalt überprüft. Es erfolgte eine Aufarbeitung der aktuellen Leitlinien bzw. Konsenserklärungen der European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society (ESC/EAS), sowie konvergenten Fachgesellschaften.<sup>5-10</sup> Für die Ermittlung weiterer Fachliteratur kamen primär die Datenbanken von PubMed (Medical Subject Headings (MeSH)) und Google Scholar zum Einsatz. Ein hilfreicher Einblick in die Geschichte der Cholesterinkontroverse kommt von dem Buch „The Cholesterol Wars: The Skeptics Vs. the Preponderance of Evidence“ von Daniel Steinberg.<sup>3</sup>

Folgend wurden die Argumente der aktuellen Evidenzlage gegenübergestellt und nach der wissenschaftlichen Haltbarkeit bewertet.

## 3. Kardiovaskuläre Erkrankungen

### 3.1 Definition

Unter kardiovaskulären Erkrankungen versteht man im Allgemeinen eine heterogene Gruppe von Pathologien, welche das Herz-Kreislaufsystem betreffen. Diese weitgreifende Definition beinhaltet ein großes Spektrum an Krankheitsbildern, die sich in ihrer Ätiologie und Pathogenese maßgeblich unterscheiden können. Speziell versteht man darunter jedoch vor allem jene Erkrankungen des Herz-Kreislaufsystems, deren gemeinsame Ursache auf den Prozess der Atherosklerose zurückgehen. Die progressive Degeneration und Stenosierung der arteriellen Strukturen führt zuerst langfristig, später aber auch akut zu Durchblutungsstörungen und teils irreversiblen Schäden an den Endorganen. Topografische Unterteilungen ermöglichen eine weitere Klassifikation bezüglich lokaler Manifestation der Atherosklerose und korrespondierenden Ereignissen.<sup>65</sup>

### 3.2 Epidemiologie & gesellschaftliche Herausforderungen

Kardiovaskuläre Erkrankungen sind die mit Abstand häufigste Todesursache weltweit. Laut den Daten der Global Burden of Disease-Studie verstarben 2021 über zwanzig Millionen Menschen an ihren Folgen. Fast die Hälfte der Todesfälle (ca. 9,4 Millionen) gingen zu Lasten ischämischer Herzkrankheiten, gefolgt von Schlaganfällen (ca. 3,8 Millionen) als zweithäufigste Todesursache.<sup>66</sup> Neben der hohen Letalität haben kardiovaskuläre Erkrankungen auch einen bedeutenden Einfluss auf die Lebensqualität der Patient\*innen, sowie auch der Angehörigen.

Männer zeigen im Vergleich zu Frauen eine höhere kardiovaskuläre Morbiditäts- und Mortalitätsrate.<sup>67</sup> Der Unterschied nimmt postmenopausal jedoch stark ab. Die Krankheitslast von Frauen, gemessen an verlorenen plus mit Krankheit gelebten Jahren, übertrifft jene der Männer ungefähr ab der 9. Lebensdekade.<sup>68</sup>

Der sozioökonomische Hintergrund ist einer der wichtigsten Faktoren in Bezug auf das kardiovaskuläre Risiko. Der Geburtsort kann bereits eine erhebliche Prädisposition darstellen. Frankreich, Japan oder Peru hatten 2019 eine 6-fach geringere kardiovaskuläre Mortalitätsrate wie Hochrisikoregionen in Zentralasien.<sup>68</sup> Das große Spektrum regionaler Unterschiede spiegelt unter anderem unterschiedliche Prävalenzen kardiovaskulärer Risikofaktoren und den Zugang zu

einer adäquaten Gesundheitsversorgung wider.<sup>68</sup> Innerhalb von Kohorten zeigen Bildungsgrad und Einkommen eine inverse Beziehung mit kardiovaskulären Outcomes. Der stärkste Zusammenhang zeigt sich zwischen niedrigem Einkommen und kardiovaskulärer Sterblichkeit (RR=1,76 [95%-KI: 1,45-2,14]).<sup>69</sup>

Ischämische Herzkrankheiten und Schlaganfälle sind vor allem in der Alterskohorte 50+ die häufigste Todesursache. Durch die ständig älter werdende Bevölkerung erwarten Prognosen einen Anstieg der globalen kardiovaskulären Todesfälle auf über 23 Millionen/Jahr bis 2030.<sup>70</sup> Laut dem Weltwirtschaftsforum und der Harvard School of Public Health werden sich die globalen, jährlichen Kosten von kardiovaskulären Erkrankungen bis dahin auf über 1 Billionen US-Dollar erhöhen.<sup>71</sup> Angemessene Präventionsstrategien und eine evidenzbasierte Versorgung sind aus Sicht der humanitären, aber auch wirtschaftlichen Aspekten von entscheidender Bedeutung.

### 3.3 Kardiovaskuläre Risikofaktoren

Kardiovaskuläre Risikofaktoren sind bestimmte Bedingungen, Verhaltensweisen oder Merkmale, die die Wahrscheinlichkeit einer Erkrankung des Herz-Kreislauf-Systems erhöhen. Die ESC-Leitlinien zur Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen<sup>72</sup> definieren 5 Hauptrisikofaktoren und eine Reihe an potenziellen Modifikatoren (siehe Tabelle 1).

Hauptrisikofaktoren	Modifikatoren
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Apo-B Lipoproteine (v. a. LDL)</li> <li>- Arterielle Hypertonie</li> <li>- Zigarettenkonsum</li> <li>- Diabetes Mellitus (DM)</li> <li>- Adipositas (BMI)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Genetik/Familiäre Belastung</li> <li>- Biologisches Geschlecht</li> <li>- Psychosoziale Faktoren</li> <li>- Sozioökonomische Faktoren</li> <li>- Ethnie</li> <li>- Bildgebung (z.B. positiver CAC)</li> <li>- Gebrechlichkeit</li> <li>- Umweltbelastungen</li> <li>- Biomarker (CRP, hs-cTnT..)</li> <li>- Körperkomposition</li> <li>- Alkoholkonsum</li> <li>- Bewegungsmangel</li> <li>- Ernährungsmuster</li> </ul>
Klinische Zustände	
<ul style="list-style-type: none"> <li>- CKD, VHFA, HF, Malignome, COPD, Infektionen, Migräne, psychiatrische Erkrankungen, NAFLD, Schlafstörungen, inflammatorische Erkrankungen</li> </ul>	

**Tabelle 1.** Hauptfaktoren, Modifikatoren und klinische Zustände die das Risiko von kardiovaskulären Erkrankungen beeinflussen können.<sup>72</sup>

Verbesserungen im modifizierbaren Risikoprofil sind mit einem deutlichen Rückgang der kardiovaskulären Ereignisse und Todesfällen assoziiert. Di Cesare et al. zeigten, dass günstige Trends im Body-Mass-Index (BMI), Blutdruck, Cholesterin und Rauchverhalten bis zu 48% (♂) bzw. 40% (♀) des Rückgangs der kardiometabolischen Sterblichkeit erklären können.<sup>73</sup>

Weitere große Populationsanalysen wie die INTERHEART-Fall-Kontroll-Studie<sup>74</sup> (>90% des MI-Risikos durch 9 Risikofaktoren), INTERSTROKE<sup>75</sup> (>90% des Schlaganfall-Risikos anhand von 10 Risikofaktoren), PURE<sup>76</sup> (ca. 70% der kardiovaskulären Mortalität durch 14 Risikofaktoren) oder das MONICA-Projekt der World Health Organization (WHO)<sup>77</sup> verdeutlichen diesen Zusammenhang. Eine gepoolte Analyse des Global Cardiovascular Risk Consortiums mit Daten von 112 Kohortenstudien zeigt, dass mehr als die Hälfte aller kardiovaskulären Erkrankungsfälle und etwa ein Fünftel aller Todesfälle den 5 Hauptrisikofaktoren zugerechnet werden können.<sup>78</sup> Die Modifikation der Risikofaktoren mittels Lifestyle- und/oder pharmazeutischen Interventionen ist ein effektives und meist kostengünstiges Mittel, um das kardiovaskuläre Risiko zu reduzieren.<sup>72</sup>

### **3.4 Atherosklerose**

#### **3.4.1 Definition**

Die Atherosklerose ist ein komplexer, chronisch fortschreitender, multifokaler, proliferativ-remodellierender Krankheitsprozess in großen und mittleren Arterien, der durch subendotheliale Akkumulation bzw. Oxidation von Lipoproteinen sowie einer Entzündungsreaktion gekennzeichnet ist.<sup>79,80</sup> Die Begriffe Atherosklerose und Arteriosklerose werden umgangssprachlich oftmals synonym verwendet. Aus pathologischer Sicht versteht man unter der Arteriosklerose jedoch einen Sammelbegriff für degenerative Arterienerkrankungen. Dazu gehören neben den atheromatösen Veränderungen (Atherosklerose) auch nicht-atheromatöse Formen wie zum Beispiel die Mönckeberg-Sklerose.

#### **3.4.2 Pathogenese der Atherosklerose (Atherogenese)**

Die ersten Veränderungen finden am Endothel statt. Das chronische Einwirken verschiedenster Stressoren (Risikofaktoren) führt zu einer Aktivierung der Endothelzellen mit subsequenter Dysfunktion und Schädigung des Gewebes. Unter Aktivierung versteht man in diesem Sinne eine pro-inflammatorischen Reaktion die

unter anderem mit erhöhter Sekretion von Signalproteinen, Adhäsionsmolekülen, einer Dysbalance zwischen vasomotorischen Enzymen und erhöhter Permeabilität einhergeht. Anti-atherogene, also protektive Eigenschaften, nehmen dagegen ab.<sup>80</sup>

Dadurch erhöht sich auch die Tendenz, der im Plasma zirkulierenden Lipoproteine (v.a. Low-Density Lipoprotein-Partikel (LDL-P)), in die aktivierte Gefäßwand einzuwandern und sich in der subendothelialen Intima abzulagern. Dort werden angesammelte LDL-P durch Enzyme oxidiert oder anderweitig modifiziert. Dieser Prozess löst einen Entzündungsprozess aus, welcher die oberflächlichen Endothelzellen dazu bringt, Leukozytenadhäsionsmoleküle und Chemokine zu exprimieren. Dadurch kommt es zu einer erhöhten Permeabilität, sowie einer Rekrutierung von Entzündungszellen in die Intima. Eingewanderte Monozyten differenzieren sich mittels Macrophage Colony-Stimulating Factor (M-CSF) zu Makrophagen. Diese nehmen über ihren Scavenger-Rezeptor die oxidierten Lipoproteine auf. Die Aufnahme unterliegt keinem negativen Feedback und schreitet voran, bis sich die Makrophagen zu Schaumzellen transformieren, was zur Bildung von makroskopischen Fettstreifen führt.<sup>79,80</sup>

Mit der Zeit akkumulieren weitere Lipide, Entzündungszellen, fibrotische Elemente sowie glatte Muskelzellen aus der Tunica media, was zur Bildung und Wachstum von atherosklerotischen Plaques führt. Im Zentrum der Läsion bildet sich ein nekrotischer Kern mit Schaumzellen. Nach luminal wird die Läsion üblicherweise durch eine bindegewebsartige Kappe abgegrenzt. Abhängig vom Fortschritt der Läsion und Plauquestabilität (z.B. dünne Kappe) kann die Läsion rupturieren. Die Freilegung von Plaquematerial führt zur Aktivierung der Gerinnungskaskade, also einer Thrombenbildung, und bei komplettem Verschluss zu einem Infarkt der nachfolgenden Strukturen.<sup>79,80</sup>

## 4. Grundlagen der Lipidologie

### 4.1 Lipide

Lipide ist ein Sammelbegriff für Substanzen, die sich aufgrund ihrer geringen Polarität in hydrophoben bzw. lipophilen Solvens lösen. Lipide und lipidähnliche Substanzen nehmen im Organismus zentrale Funktionen im Energiestoffwechsel, bei der Synthese von Hormonen und als elementarer Strukturbaustein ein.<sup>6,7</sup> Triglyceride (TG), Sterole (Cholesterin), Phospholipide und freie Fettsäuren werden entweder über die Nahrung aufgenommen oder falls möglich, endogen synthetisiert.

#### 4.1.1 Fettsäuren

Fettsäuren sind Monocarbonsäuren, bestehend aus einer unverzweigten Kohlenwasserstoffkette und einer endständigen Carboxylgruppe. Gesättigte Fettsäuren besitzen nur Einfachbindungen, während ungesättigte mindestens eine Doppelbindung enthalten. Bei mehreren Doppelbindungen nennt man die Fettsäure mehrfach-ungesättigt. Die Lage der ersten Doppelbindung relativ zum letzten C-Atom der Kette wird mit der Omega-Nomenklatur beschrieben (z.B. Omega-3-Fettsäuren). Eine weitere Unterteilung erfolgt anhand der cis-trans-Konfiguration der Doppelbindung. Liegen die Substituenten mindestens einer Doppelbindung auf der entgegengesetzten Seite der Referenzebene, bezeichnet man die Säure als trans-Fettsäure. Essenzielle Fettsäuren, wie die Linolensäure, müssen über die Nahrung aufgenommen werden. Zur Energiegewinnung können Fettsäuren mittels Beta-Oxidation abgebaut werden.<sup>81</sup>

#### 4.1.2 Cholesterin

Cholesterin ist ein lipidähnliches Steroid aus der Gruppe der Sterole und essenzieller Bestandteil jeder menschlichen Zelle. Neben einer Funktion als grundlegender Baustein von Biomembranen ist das Molekül auch Ausgangspunkt bei der Synthese von Steroidhormonen, Gallensäuren und der endogenen Vitamin D-Produktion. Cholesterin kann in fast jeder menschlichen Zelle synthetisiert werden. Das geschwindigkeitsbestimmende Enzym ist die 3-Hydroxy-3-methylglutaryl-Coenzym-A-Reduktase (HMG-CoA-Reduktase). Der Großteil des Bedarfs wird über die Biosynthese der Leber gedeckt. Ein variierender Anteil wird über die Nahrung aufgenommen.<sup>82</sup>

### 4.1.3 Triglyceride

Triglyceride entstehen durch die Veresterung von Glycerin mit drei Fettsäuren. Die Länge der angebondenen Fettsäuren lässt zwischen kurz-, mittel- und langkettigen Varianten unterscheiden. Triglyceride werden über die Nahrung aufgenommen oder synthetisiert und dienen als Speicher- und Transportmedium im Fettstoffwechsel. Je nach Bedarf werden dafür die Fettsäuren durch Lipasen abgespalten oder zur Speicherung gebunden.<sup>83</sup>

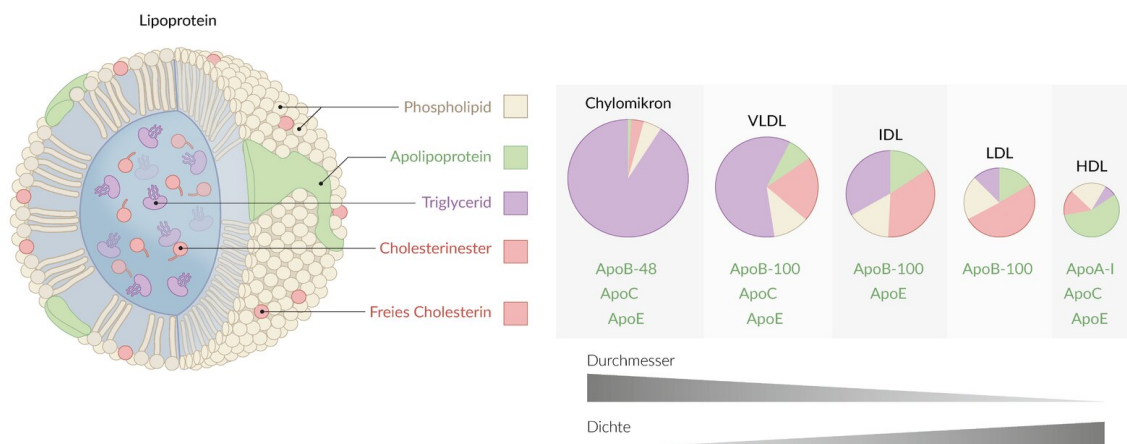
## 4.2 Lipoproteine

Die lipophilen Eigenschaften machen Lipide größtenteils wasserunlöslich, wodurch der Transport von Cholesterin und Fettsäuren in dem wässrigen Medium des Blutes primär durch Lipoproteine erfolgt. Lipoproteine sind Partikel, die aus einem fettreichen Kern (Cholesterinester und Triglyceride), sowie einer hydrophilen Hülle aus Phospholipiden, freiem Cholesterin und Apolipoproteinen bestehen.<sup>6,7</sup> Wie in *Abbildung 3* dargestellt, erlauben die unterschiedlichen Kompositionen der Lipoproteinbausteine eine biochemische Klassifikation, an der sich auch ihre klinische Relevanz orientiert.<sup>84</sup> Die einzelnen Lipoproteinklassen treten zudem in einem Spektrum an unterschiedlichen Partikelgrößen auf.<sup>6</sup>

### 4.2.1 Apolipoproteine

Als Apolipoproteine bezeichnet man den Proteinanteil der Lipoproteine. Neben der strukturgebenden Funktion agieren Apolipoproteine als Rezeptorliganden und Enzymmodulatoren des Fettstoffwechsels.<sup>85</sup> Speziell die Apolipoprotein B-Familie (ApoB) ist aufgrund ihrer Bindungsaffinität zu den subendothelialen Proteoglykanen fundamental an der Akkumulation von Lipoproteinen und damit kausal an der Atherogenese beteiligt.<sup>86</sup>

Low-Density Lipoprotein (LDL), Intermediate-Density Lipoprotein (IDL), Very Low-Density Lipoprotein (VLDL), Lipoprotein(a) (Lp(a)) und Chylomikronen enthalten pro Einheit immer genau 1 Molekül ApoB-100 bzw. ApoB-48.<sup>7</sup> Das Lipoprotein(a) ähnelt einem LDL-Partikel bei dem sich ein Apolipoprotein(a) mittels Disulfidbindung an das ApoB-100 angebunden hat. Es wirkt als eigenständiger Risikofaktor für Atherosklerose, ist aktuell jedoch, mangels entsprechender Therapeutika, noch nicht Ziel spezifischer (zugelassener) Therapien.<sup>87</sup>



**Abbildung 3.** Genereller Aufbau eines Lipoproteins (links). Schematische Darstellung der Lipoproteine anhand ihrer Lipidkomponenten, Apolipoproteine und Größen- bzw. Dichteverhältnissen.<sup>84</sup>

### 4.3 Lipid- & Lipoproteinmetabolismus

Abbildung 4 bietet eine schematische Übersicht der in diesem Kapitel erläuterten Stoffwechselwege.

#### 4.3.1 Exogener Stoffwechselweg

Im Dünndarm werden Nahrungsfette wie Triglyceride und Cholesterinester durch Lipasen aufgespalten und enterozytär aufgenommen. Die Aufnahme von Cholesterin wird durch den membranständigen NPC1L1-Transporter (Niemann-Pick C1-artiges Protein 1-Transporter) erleichtert. Überschüssige Sterole können durch das ABCG5/ABCG8-Membranprotein (ATP-Binding Cassette Subfamily-G Member 5/8-Membranprotein) auch wieder retour in den Darm befördert werden.<sup>88</sup> In den Enterozyten werden aus den aufgenommenen Lipiden Chylomikronen gebildet, die über das Lymphsystem in den Blutkreislauf gelangen und Triglyceride bzw. deren Fettsäuren zur Energie- oder Fettspeicherung bereitstellen. Durch die Abspaltung der Triglyceride entstehen Chylomikronen-Reste, welche von der Leber aufgenommen und weiterverwertet werden.<sup>88</sup>

### 4.3.2 Endogener Stoffwechselweg

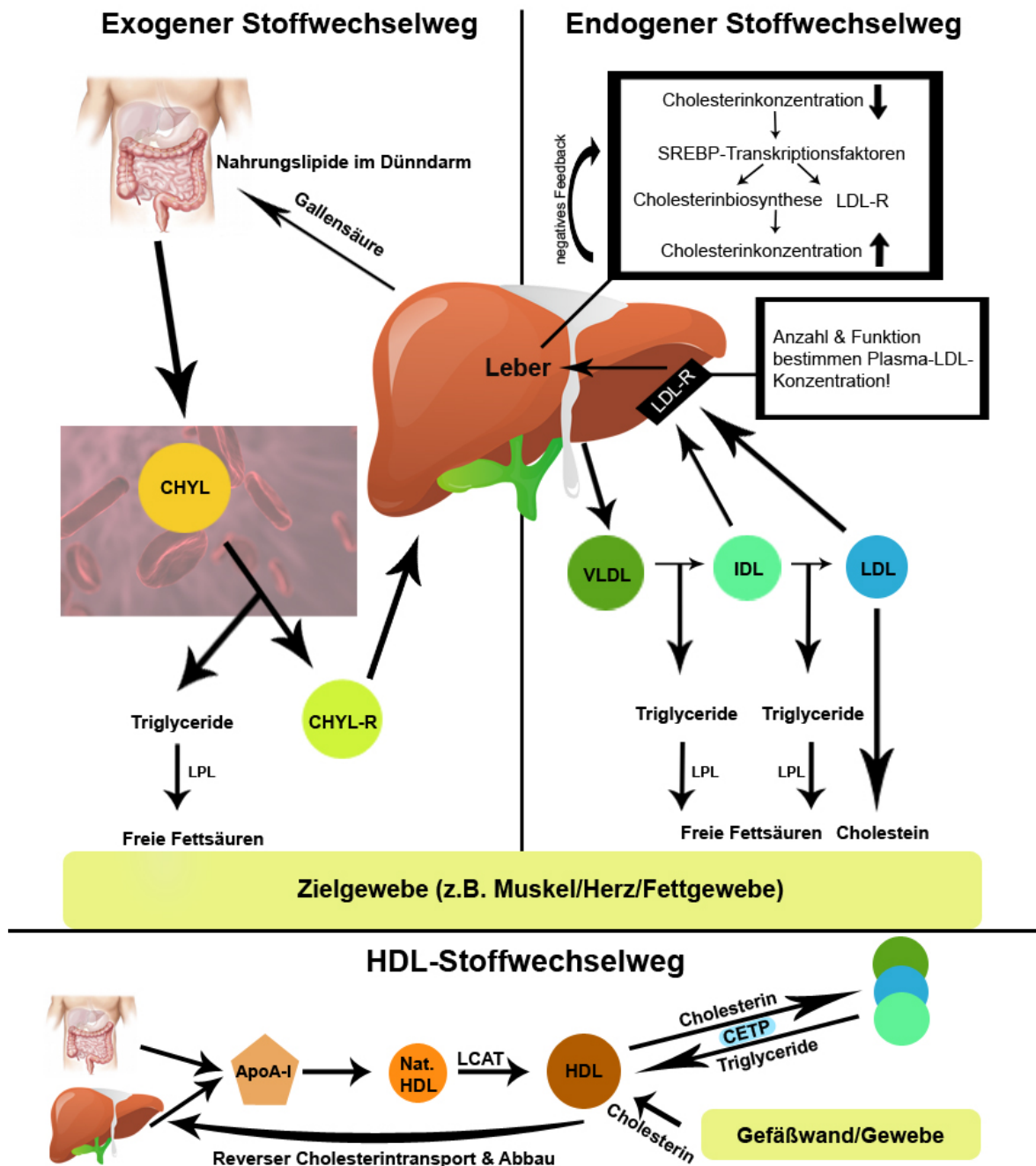
In der Leber werden Triglyceride, Cholesterin, Phospholipide und Apolipoproteine zu VLDL-Partikel synthetisiert und in den Blutkreislauf gebracht.<sup>89</sup> Wiederum werden Triglyceride von den VLDL-Partikeln abgespalten, was zur Bildung von IDL (oder VLDL-Resten) führt.<sup>90</sup> Ein variierender Anteil der IDL wird in die Leber aufgenommen. Die verbleibenden Partikel unterziehen sich einer weiteren Abspaltung von Triglyceriden, sowie einer weiteren Modifikation der Apolipoproteine. Dieser Prozess führt zur Formation von LDL-Partikeln.<sup>90</sup> LDL-Partikel sind strukturell und größenmäßig sehr heterogen. Charakteristisch ist das Apolipoprotein B-100, das etwa 95% der Proteinmasse ausmacht.<sup>91</sup> LDL sind für etwa  $\frac{3}{4}$  des gesamten Cholesterintransports verantwortlich. Etwa 70% der Partikel werden unter physiologischen Bedingungen über hepatische LDL-Rezeptoren (LDL-R) abgebaut.<sup>92</sup> Die LDL-Partikel binden mittels ApoB-100 an den LDL-Rezeptor. Das Konstrukt wird dabei endozytotisch aufgenommen, wobei das Cholesterin in die Zielzelle gelangt. Der Rezeptor kann daraufhin abgebaut oder recycelt werden.<sup>93</sup> Das hepatozytäre Enzym Proproteinconvertase Subtilisin/Kexin Typ 9 (PCSK9) kann den Abbau membranständiger Rezeptoren einleiten.<sup>94</sup> Das Wirkprinzip der derzeit wirksamsten therapeutischen Lipidsenker, Statine und PCSK9-Inhibitoren, basiert auf der Modulation von LDL-Rezeptoren.<sup>5,7</sup>

### 4.3.3 HDL-Metabolismus & Reverser Cholesterintransport

Die Synthese beginnt mit der Bildung scheibenförmiger, nativer High-Density Lipoprotein-Partikel (HDL-P), welche durch die Veresterung des Cholesterins mittels Lecithin-Cholesterin-Acyltransferase (LCAT) zu reifen, sphärischen Partikeln transformieren. HDL-P stehen im ständigen Austausch mit anderen Lipoproteinen. Das Cholesterinester-Transferprotein (CETP) transferiert dabei Cholesterinester, im Austausch gegen Triglyceride, auf ApoB-haltige Lipoproteine. Die triglyceridreichen HDL-P werden primär durch hepatische Lipasen abgebaut, wodurch kleine HDL-Partikel entstehen. Das restliche Cholesterin aus den Partikeln wird über HDL-Rezeptoren (HDL-R) vor allem in die Leber aufgenommen.<sup>95</sup>

Übersteigen lokale Cholesterinkonzentrationen die zellulären Anforderungen, kann mittels der HDL-Partikel ein umgekehrter Cholesterin-Transport initiiert werden. Der Rücktransport aus Makrophagen ist ein wichtiger Modulator atherosklerotischer

Prozesse. Die Regelung des reversen Cholesterintransports ist komplex und geschieht unter anderem über Oxysterol und der Expression der Membranproteine ABCA1 bzw. ABCG1 (ATP-Binding Cassette-Transporter A1/G1).<sup>96</sup>



**Abbildung 4.** Schematische Darstellung des exogenen, endogenen und HDL-Stoffwechselweges. Abkürzungen: CHYL=Chylomikronen, CHYL-R=Chylomikronen-Reste, LPL=Lipoproteinlipase, VLDL=Very Low Density Lipoprotein, IDL= Intermediate Density Lipoprotein, LDL=Low Density Lipoprotein, LDL-R=Low Density Lipoprotein-Rezeptor, SREBP= Sterol Regulatory Element-Binding Protein, ApoA-I=Apolipoprotein A-I, HDL= High Density Lipoprotein, Nat. HDL= Natives High Density Lipoprotein, LCAT= Lecithin-Cholesterin-Acyltransferase, CETP= Cholesterinester-Transferprotein.

## 5. Dyslipidämie

### 5.1 Definition & Einteilung

Als Dyslipidämien bezeichnet man Störungen des Fettstoffwechsels, welche über erhöhte oder erniedrigte Spiegel von Plasmalipiden bzw. Lipoproteine im Blut definiert werden. Erhöhte Lipidparameter sind ein bedeutender Risikofaktor für Atherosklerose und kardiovaskuläre Erkrankungen.<sup>7,72</sup>

Diagnostisch können Dyslipidämien über Veränderungen der Lipidkomponenten (v.a. Cholesterin) oder direkt über Lipoproteine bzw. Apolipoproteine betrachtet werden. ApoB-haltige Lipoproteine sind grundlegend an der atherosklerotischen Plaquebildung beteiligt.<sup>86</sup> Die Bestimmung der ApoB-Konzentration oder der ApoB-haltigen Lipoproteine ist ein direktes Maß für die atherogene Last des Fettstoffwechsels. Die spezifischen Cholesterinkomponenten der Lipoproteine (z.B. LDL-Cholesterin (LDL-C)) sind demnach indirekte Parameter für die Anzahl der zirkulierenden Partikel. Das Gesamtcholesterin (TC) repräsentiert die Summe des Cholesterins aller Lipoproteinfraktionen, also auch der protektiven High-Density Lipoproteine (HDL).

Eine weitere Einteilung erfolgt anhand der Ätiologie. Die Konzentration der Plasmalipide wird sowohl von genetischen Faktoren als auch dem Lebensstil beeinflusst und zeigen enorme, interindividuelle Unterschiede.<sup>97,98</sup> Primäre Dyslipidämien sind angeborene Stoffwechseldefekte. Das Spektrum primärer Dyslipidämien umfasst zahlreiche Mutationen bzw. polygenetische Effekte, welche die Qualität bzw. Quantität der verschiedensten Fettstoffwechselkomponenten und damit die Konzentration zirkulierender Lipidfraktionen beeinflussen.<sup>99</sup> Je nach Ausmaß der Mutationen kommt es zu einer unterschiedlichen Auswirkung auf die einzelnen Lipidfraktionen und damit dem kardiovaskulären Risiko. Unbehandelte Männer mit familiärer Hypercholesterinämie (FH) haben ein 50%iges Risiko für ein koronares Ereignis bis zum 50. Lebensjahr.<sup>100</sup> Seltener, homozygote Varianten können bereits in den ersten Lebensdekaden zu kardiovaskulären Erkrankungen führen.<sup>101</sup> In den meisten Fällen betreffen Mutationen den LDL-R.<sup>100</sup> Sekundäre Dyslipidämien entstehen im Rahmen von Erkrankungen, medikamentösen Therapien oder Lifestyle-Faktoren wie fehlerhafter Ernährung und sitzendem Lebensstil.<sup>99</sup>

### 5.1.1 Epidemiologie

Dyslipidämien zeigen eine ausgesprochen hohe Prävalenz. Eine Arbeit von Scheidt-Nave et al.<sup>102</sup> über die Verbreitung von Dyslipidämien in Deutschland zeigt, dass fast 2/3 der Deutschen (18-79 Jahre) eine Dyslipidämie aufweisen. Bei fast 20% der Bevölkerung liegt das Gesamtcholesterin stark erhöht bei  $\geq 240$  mg/dL. In einer Analyse der NCD Risk Factor Collaboration<sup>103</sup> sind die durchschnittlichen Lipidkonzentrationen der österreichischen Bevölkerung ähnlich oder sogar etwas höher. Laut einem Projektbericht des Instituts für höhere Studien Wien<sup>104</sup> gehen in Österreich fast 7000 Todesfälle pro Jahr auf die Hypercholesterinämie zurück. Dies entspricht fast  $\frac{1}{4}$  der gesamten kardiovaskulären Mortalität. Die Gesamtkosten für die Allgemeinheit belaufen sich demnach auf 1,17 Milliarden Euro pro Jahr.<sup>104</sup>

## 5.2 Diagnostik

Die folgenden Kapitel spiegeln die Empfehlungen der aktuellen ESC/EAS Leitlinien für Dyslipidämie (2019)<sup>7</sup> und Prävention von kardiovaskulären Erkrankungen (2021)<sup>72</sup> wider.

### 5.2.1 Bestimmung der Lipidanteile

Im klinischen Alltag wird der Lipidstatus meist über die Cholesterinkonzentration ermittelt. Standardprofile bestehen üblicherweise aus einer Messung des Gesamtcholesterins, des High-Density Lipoprotein-Cholesterins (HDL-C) und der Triglyceride. LDL-C wird meist über die Friedewald-Formel berechnet.<sup>7,72</sup>

*LDL-C = Gesamtcholesterin – HDL-C – (TG\*0,45) in mmol/L [bzw. TG\*0,2 in mg/dL]*

Die Friedewald-Formel verliert im Kontext erhöhter Triglyceride ( $>177$  mg/dL) bzw. bei sehr niedrigen LDL-C-Spiegeln ( $<50$  mg/dL) an Genauigkeit.<sup>105,106</sup> Es kann zu falsch niedrigen Ergebnissen kommen. Bei Triglyceridkonzentrationen  $>400$  mg/dL sollte die Formel zudem nicht mehr verwendet werden.<sup>7</sup> Für diese Patientengruppen existieren alternative Methoden wie enzymatische Verfahren zur direkten Bestimmung des LDL-C.

Eine weitere Möglichkeit, um die Last der Apo-B-haltigen Lipoproteine zu evaluieren ist über das Non-HDL-C:<sup>7</sup>

*Non-HDL-C = Gesamtcholesterin – HDL-C*

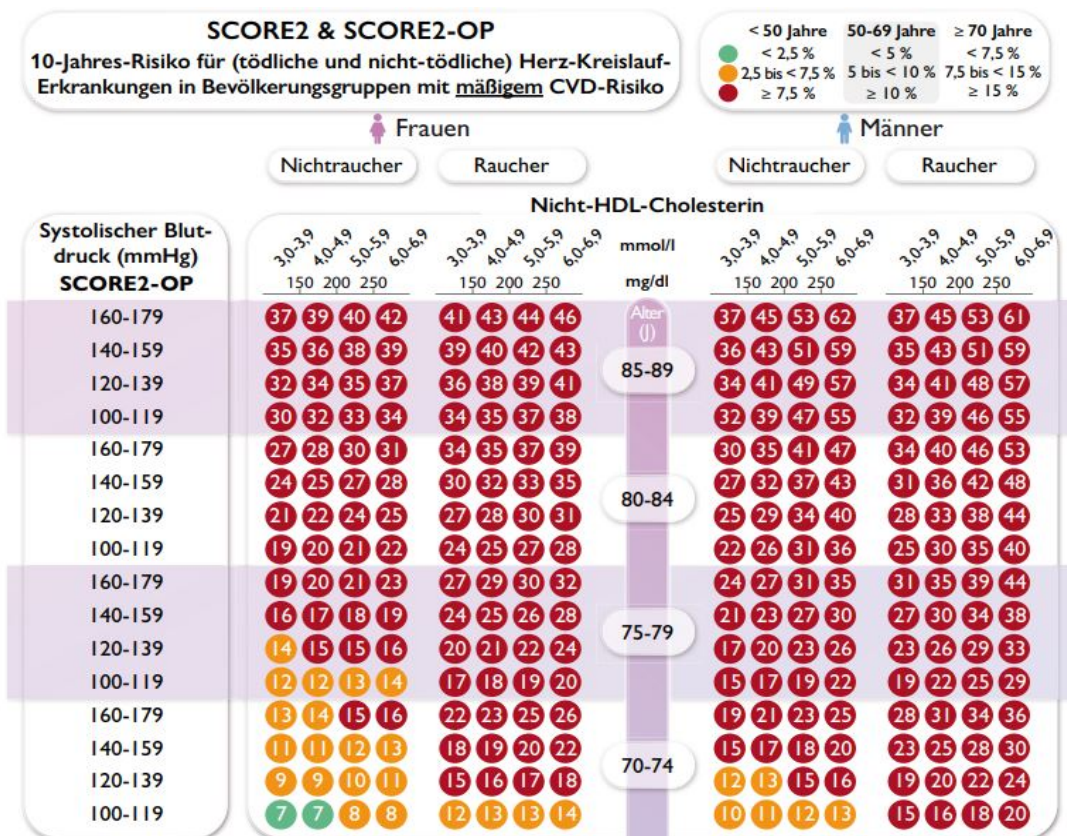
Der Vorteil ist die Inklusion triglyceridreicher Partikel und deren Reste. Zudem ist der Wert unanfälliger für metabolische Einflüsse.<sup>72</sup> Non-HDL-C ist die Basis für das Risikostratifizierungsmodell Systematic Coronary Risk Evaluation 2 (SCORE2).<sup>108</sup>

### **5.2.2 Bestimmung der Lipoproteine & Apolipoproteine**

Da VLDL, IDL, LDL, Lp(a) Chylomikronen bzw. deren Reste je genau 1 Molekül ApoB enthalten, ist eine Messung der ApoB-Plasmakonzentration ein direkter Messwert für die Anzahl der potenziell atherogenen Partikel im Blut.<sup>86</sup> Standardisierte Messverfahren basieren auf Immunoassays.<sup>7</sup> Ein weiteres Verfahren ist die direkte Bestimmung von Lipoprotein-Partikeln (z.B. LDL-P). LDL sind die mit Abstand zahlreichsten ApoB-haltigen Lipoproteine im Kreislauf. Für Lp(a) existieren ebenfalls mehrere Messmethoden.<sup>7,72</sup>

### 5.3 Risikobewertung und Behandlungsziele

Die therapeutischen Empfehlungen zur Dyslipidämie orientieren sich grundsätzlich am individuellen kardiovaskulären Gesamtrisiko. Bei anscheinend gesunden Patient\*innen empfehlen die Leitlinien eine Evaluierung des Risikos mittels dem SCORE-System.<sup>7,72</sup> Der aktuelle SCORE2-Algorithmus erlaubt die Abschätzung der 10-Jahres Wahrscheinlichkeit für ein tödliches oder nicht-tödliches kardiovaskuläres Event.<sup>108</sup> Die Bestimmung erfolgt anhand des Geschlechts, dem Raucherstatus, dem Alter, dem kardiovaskulären Risiko der angehörigen Bevölkerungsgruppe, sowie den klassischen Risikofaktoren systolischer Blutdruck und non-HDL-C. Der errechnete Prozentwert erlaubt die Einteilung in 3 Risikogruppen (Sehr hoch/hoch/niedrig-moderat), an denen sich der therapeutische Ansatz und die Therapieintensität orientiert (siehe *Abbildung 5*).



**Abbildung 5.** SCORE2 – Algorithmus: Bestimmung des 10-Jahres-Risikos für kardiovaskuläre Erkrankungen anhand von Alter, Geschlecht, systolischem Blutdruck, non-HDL-C und Raucherstatus. Abbildung für Bevölkerungsgruppen mit mäßigem Grundrisiko.<sup>72,108</sup>

Bereits dokumentierte Erkrankungen und bestimmte Risikomerkmale sind im Vorhinein mit höheren Risikogruppen verbunden: Etablierte atherosklerotisch-kardiovaskuläre Erkrankung (sehr hohes Risiko), FH (hohes Risiko), chronische Niereninsuffizienz (hoch bis sehr hoch, je nach GFR), Diabetes Mellitus Typ 2 (je nach Endorganschäden und andere Risikofaktoren).<sup>72</sup>

Die Abschätzung des Risikos soll durch die individuellen, biopsychosozialen Gegebenheiten bzw. potenziellen Krankheitsmodifikatoren ergänzt werden, um den Gesamtzustand des Individuums bestmöglich wiederzugeben. Junge Patient\*innen sollten zudem auch anhand des Lebenszeitrisikos evaluiert werden. Die Last kardiovaskulärer Risikofaktoren ist kumulativ. Demnach ist der Lebenszeitnutzen therapeutischer Interventionen, trotz niedrigem 10-Jahres-Risiko, für junge Menschen höher.<sup>72</sup>

### **5.3.1 Behandlungsziele der Dyslipidämie**

Die lipidsenkende Therapie ist die Grundlage der Behandlung atherosklerotischer Erkrankungen.<sup>109</sup> Die ESC/EAS-Empfehlungen basieren auf einer Zielwertstrategie („treat to target“) mit Therapieeskalation bis zum Erreichen der angestrebten Lipidkonzentrationen.<sup>7,72</sup> Andere Leitlinien, wie jene der American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA), empfehlen eine feste Dosis („fire and forget“) je nach Risikogruppe.<sup>8</sup>

Die ESC/EAS-Leitlinien empfehlen LDL-C als primären Parameter zur Diagnose und als Therapieverlauf von Fettstoffwechselstörungen. LDL-C zeigt eine robuste Korrelation mit dem kardiovaskulären Risiko und wird in den meisten Studien als primärer Laborparameter verwendet.<sup>5</sup> Sekundäre Zielwerte wurden für non-HDL-C und ApoB definiert.<sup>7,72</sup> Die 3 Parameter sind unter den meisten Umständen valide Prädiktoren für kardiovaskuläre Ereignisse.<sup>110,111</sup>

ApoB und Non-HDL-C können aber je nach klinischen Umständen einen zusätzlich prädikativen Mehrwert gegenüber einer alleinigen LDL-C-Bestimmung liefern.<sup>111</sup> Besonders bei Patient\*innen mit hohen Triglyceridwerten, Diabetes mellitus, sehr niedrigem LDL-C oder Adipositas wird eine zusätzliche Bestimmung empfohlen.<sup>7,72</sup>

Triglyceride können als Modifikator für das kardiovaskuläre Gesamtrisiko interpretiert werden. Triglyceride liefern zusätzliche Information über das Vorhandensein von TG-reichen Lipoproteinen, welche über LDL-C nicht erfasst werden.<sup>112</sup> Zusätzlich können Hypertriglyceridämien auf zugrundeliegende genetische Stoffwechselstörungen (zum Beispiel familiäre Hyperchylomikronämie) hindeuten. HDL-C steht in umgekehrter Assoziation mit dem kardiovaskulären Risiko und dient demnach ebenfalls als klinischer Modifikator.<sup>7,110</sup>

Die Basis und Variabilität von Lp(a) wird weitgehend durch genetische Faktoren bestimmt.<sup>87</sup> Eine Bestimmung der Lp(a)-Konzentration sollte demnach mindestens einmal im Leben jeder Person in Betracht gezogen werden.<sup>7,72</sup> Lipoprotein(a) ist ein unabhängiger Risikofaktor für Atherosklerose. Personen mit stark erhöhten Konzentrationen von  $\geq 200$  mg/dL haben ein ähnlich hohes Lebenszeitrisiko wie Patient\*innen mit heterozygoter FH.<sup>87,113</sup>

	<b>Sehr hohes Risiko</b>	<b>Hohes Risiko</b>	<b>Niedriges-moderates Risiko</b>
<b>LDL-C</b>	$\geq 50\%$ Reduktion LDL-C $< 1,4$ mmol/L ( $< 55$ mg/dL)	$\geq 50\%$ Reduktion LDL-C $< 1,8$ mmol/L ( $< 70$ mg/dL)	LDL-C $< 2,6-3$ mmol/L ( $< 100$ bzw. $115$ mg/dL)
<b>ApoB</b>	$< 65$ mg/dL	$< 80$ mg/dL	$< 100$ mg/dL
<b>Non-HDL-C</b>	$< 2,2$ mmol/L ( $85$ mg/dL)	$< 2,6$ mmol/L ( $100$ mg/dL)	$< 3,4$ mmol/L ( $130$ mg/dL)

**Tabelle 2.** Behandlungsziele gängiger Lipidparameter anhand des errechneten kardiovaskulären Risikos. Abhängig von Risiko, Lebenszeitbenefit, Komorbiditäten und Patientenpräferenz kann eine weitere Senkung angestrebt werden. Für Patient\*innen mit etablierter kardiovaskulärer Erkrankung und einem zweiten vaskulären Ereignis innerhalb von 2 Jahren trotz maximaler Statintherapie kann ein LDL-C-Zielwert von  $< 1$  mmol/L ( $38,67$  mg/dL) erwogen werden.<sup>7,72</sup>

<b>Gesamtcholesterin</b>	$< 5,0$ mmol/L ( $< 190$ mg/dL)
<b>Triglyceride</b>	$< 1,7$ mmol/L ( $< 150$ mg/dL) bzw. $< 2,0$ mmol/L ( $< 175$ mg/dL)
<b>HDL-C</b>	$> 1,0$ mmol/L ( $> 40$ mg/dL) bzw. $> 1,2$ mmol/L ( $> 45$ mg/dL)
<b>Lp(a)</b>	$< 0,5$ mmol/L ( $< 50$ mg/dL)

**Tabelle 3.** Erstrebenswerte Richtwerte der restlichen Lipidparameter. Triglyceride unterteilt in nüchtern bzw. nicht-nüchtern. HDL-C unterteilt in Männer bzw. Frauen.<sup>114</sup>

## 5.4 Therapie

Die Therapieempfehlungen zur Dyslipidämie gliedern sich grundlegend in zwei Aspekte: Lifestyle-Modifikation und Pharmakotherapie. Positive Veränderungen des Lebensstils (z.B. starke Gewichtsreduktion) führen zu signifikanten Verbesserungen des kardiovaskulären Gesamtrisikos. Als Basis wird demnach allen Patient\*innen zur Lebensstilanpassung geraten. Das Erreichen der vorgegeben Lipidziele wird vor allem in höheren Risikokategorien jedoch oft nur durch pharmakologische Interventionen erreicht.<sup>7,72</sup> Für die meisten Patient\*innen ist demnach eine Kombination beider Aspekte sinnvoll. Bei sehr schweren und therapierefraktären Fettstoffwechselstörungen gibt es auch die Möglichkeit Lipoproteine mittels Lipidapherese zu entfernen.<sup>7</sup>

### 5.4.1 Lifestyle-Modifikation

Verschiedene Lifestyle-Empfehlungen wirken sich unterschiedlich stark auf die jeweiligen Lipidparameter aus.<sup>7</sup> Die potenzielle Verbesserung der Lipidparameter hängt stark von der genetischen Prädisposition und dem individuellen Ausgangszustand des Individuums ab (z.B. schwer adipöse\*r Raucher\*in).

Zur Senkung des LDL-C bzw. des kardiovaskulären Risikos empfiehlt sich eine Vermeidung von Transfettsäuren (TFA)<sup>115</sup> und eine Senkung im Anteil der gesättigten Fettsäuren (SFA) unter 10% der Gesamtkalorienmenge.<sup>7</sup> Pro Prozent zusätzlicher Energie aus gesättigten Fettquellen steigt das LDL-C im Schnitt um 0,8-1,6 mg/dL.<sup>116</sup> Gesättigte Fettsäuren sollten bestenfalls durch einfach ungesättigte (MUFA) oder mehrfach ungesättigte Fettsäuren (PUFA) ersetzt werden.<sup>7,117</sup> Eine Senkung der Nahrungscholesterine kann bei manchen Patient\*innen zu leichten Verbesserungen des Plasmacholesterins führen.<sup>118</sup> Der Fokus der Ernährung liegt auf ballaststoffreichen, pflanzlichen Lebensmitteln. Es sollte dazu ermutigt werden, regelmäßig Obst, Gemüse, Hülsenfrüchte, Nüsse, Vollkornprodukte und fettreichen Fisch zu verzehren.<sup>7,72</sup> Die mediterrane Diät ist ein wirkungsvolles Ernährungsmuster zur Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse.<sup>119</sup> Eine Raucherentwöhnung kann sich positiv auf das HDL-C auswirken.<sup>120</sup>

Ein aktiver Lebensstil ist ein zentraler Punkt in der Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen. Die massive und andauernde Senkung des Körpergewichts kann das gesamte Lipidprofil verbessern.<sup>7</sup> Das Ausmaß der LDL-C-Senkung mittels

Lifestyle-Interventionen bleibt jedoch meist deutlich unter den angestrebten Zielwerten. Eine Studie von Stefanik et al. mit 377 Proband\*innen, die einen moderat erhöhten LDL-C-Spiegel (>125 mg/dL aber <210 mg/dL) aufweisen, verdeutlicht diese Limitation. Verglichen mit der Kontrollgruppe, konnten Teilnehmer\*innen unter einer fettreduzierten Diät, sowie regelmäßiger Sporteinheiten, ihr LDL-C nach einem Jahr nur um durchschnittlich 14,5 mg/dL senken.<sup>121</sup>

#### 5.4.2 Therapieschema Pharmakotherapie

Therapieschema der ESC/EAS:<sup>7,72</sup>

Mittel 1. Wahl: Statine (v.a. hochpotente Statine (>50% LDL-C Reduktion))

Bei nicht Erreichen des LDL-C-Ziels, Eskalation nach Schema:

- ➔ Statindosis ↑ bzw. potenteres Statin (bis höchste vertragbare Dosis)
- ➔ Kombination Statin + Ezetimib
- ➔ PCSK9-Inhibitor (inkl. Kombination mit Statin und Ezetimib)

Bei Statin-Unverträglichkeit: Ezetimib + Eskalation mit PCSK9-Inhibitor

Mittel 2. Wahl: Gallensäurebinder (Kombination mit Statinen)

Neu: Bempedoinsäure und Inclisiran (in 2019/2021 Leitlinien noch nicht empfohlen)

#### 5.4.3 Lipidsenker

Statine sind der Grundpfeiler der pharmazeutischen Lipidmodifikation. Sie sind kostengünstige, sichere und effektive Medikamente zur Senkung des kardiovaskulären Risikos.<sup>122</sup> Der Wirkmechanismus basiert auf der kompetitiven Hemmung der HMG-CoA-Reduktase, dem geschwindigkeitsbestimmenden Enzym der Cholesterinbiosynthese. Dies führt zu einer kompensatorischen Synthese und Expression hepatozytärer LDL-R, welche vermehrt Lipoproteine aus dem Plasma aufnehmen.<sup>6</sup> Eine hochintensive Statintherapie kann das LDL-Cholesterin um etwa 50% senken, wobei jedoch erhebliche Unterschiede zwischen einzelnen Personen auftreten können.<sup>7</sup>

Cholesterinresorptionshemmer (Ezetimib) hemmen die intestinale Aufnahme von Nahrungs- bzw. biliärem Cholesterin durch eine spezifische Interaktion mit dem NPC1L1-Transporter. Dadurch kommt es wiederum zu einer reflektorischen

Erhöhung der LDL-R an der Leber und konsekutiv zu einer vermehrten Aufnahme von Lipoproteinen aus dem Blut.<sup>123,124</sup>

PCSK9-Inhibitoren sind die bis dato potentesten Lipidsenker. Also Monotherapie reduzieren sie das LDL-C im Schnitt um ~54% vom Ausgangswert.<sup>125</sup> In Kombination mit Statinen können manche Patient\*innen ihr LDL-C um bis zu 73% senken.<sup>126,127</sup> PCSK9 bindet an LDL-R und fördert dessen lysosomalen Abbau. Als monoklonale Antikörper koppeln die Inhibitoren an zirkulierende PCSK9-Proteine und verhindern ihre Bindungsfähigkeit. Die derzeit zugelassenen Wirkstoffe Evolocumab und Alirocumab zeigen in Studien eine signifikante Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse.<sup>125-128</sup>

Bempedoinsäure inhibiert die Cholesterinbiosynthese über die Hemmung der Adenosintriphosphat-Citrat-Lyase (ATP-Citrat-Lyase).<sup>129</sup> Der Wirkstoff bewirkt, verglichen mit einem Placebo, eine etwa 20%ige Senkung des LDL-C und trägt signifikant zur Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse bei.<sup>130</sup> Bempedoinsäure wird vor allem bei statinintoleranten Patient\*innen und in Kombination mit Ezetimib eingesetzt.<sup>129</sup>

Inclisiran ist ein Inhibitor der hepatischen PCSK9-Synthese. Als small interfering ribonucleic acid (siRNA) hemmt es die Translation des PCSK9-Proteins und erzielt damit eine LDL-C-Reduktion um etwa 50%.<sup>131</sup> Ergebnisse von klinischen Studien mit klinisch relevanten Endpunkten werden erwartet.

Gallensäurebinder, Fibrate, Lomitapid und Mipomersen nehmen heute eine sekundäre Rolle ein und werden bis auf wenige Ausnahmen nicht mehr als Erstlinientherapie in der Senkung von Cholesterin verwendet.<sup>7,21</sup>

## 6. Ergebnisse

### 6.1 Lipoproteine, Cholesterin & kardiovaskuläres Risiko

Das zentrale Argument in der Literatur der Lipidskeptiker\*innen ist eine kritische Haltung oder generelle Ablehnung der Lipidhypothese.<sup>24-46</sup> Cholesterin bzw. Lipoproteine werden nicht als kausale Faktoren in der Entstehung von Atherosklerose und kardiovaskulären Erkrankungen anerkannt. Als Konsequenz wird oft auch die Lipidmodifikation, speziell durch Statine, als negativ betrachtet. Damit stellen sich Lipidskeptiker\*innen gegen den wissenschaftlichen Konsens und die einheitlichen Empfehlungen diverser Fachgesellschaften.<sup>5-10,72</sup>

Die Gesamtheit der Evidenzlage wird in den Inhalten der Kritiker\*innen jedoch zumeist nicht adäquat wiedergegeben. Die Lipidhypothese gehört zu den gesichertsten Theorien der modernen Medizin. Multiple Evidenzketten aus Bereichen der Genetik, Epidemiologie, klinischer Interventionsstudien sowie deren Integration in ein pathomechanistisches Bezugssystem zeichnen ein einheitliches Bild.<sup>5,6</sup> Der Weg zu unserem heutigen Verständnis basiert auf dem kollektiven Fortschritt und diverser Meilensteine der letzten 150 Jahre. Noch bevor erste Studien am Menschen den Zusammenhang zwischen den Lipidfraktionen und kardiovaskulärem Risiko etablieren konnten, wurden bedeutende Grundlagen im Bereich der Lipidphysiologie und Biochemie geschaffen. Der Fortschritt in diesem Bereich erlaubte später die Entwicklung von wirksamen Lipidinterventionen.

*Argument: Die Lipidhypothese wird überbewertet. Die Rolle von Lipoproteinen bzw. Cholesterin in der Entstehung kardiovaskulärer Erkrankungen ist wissenschaftlich nicht belegt.*

### 6.1.1 Historische Meilensteine der Lipidhypothese

Unser heutiges Verständnis der Lipidhypothese ist das Ergebnis einer über 150-jährigen Entwicklung, die auf einer Reihe bedeutender wissenschaftlicher Erkenntnisse aufbaut. Im 19. Jahrhundert standen zwei konkurrierende Hypothesen zur Atherosklerose im Mittelpunkt der medizinischen Fachwelt. Der österreichische Pathologe Carl von Rokitansky betrachtete die Erkrankung als eine „Inkrustation“, bei der sich primär fibrinöses Material ablagert und zu Atheromen heranwächst.<sup>132</sup> Sein Fachkollege, Rudolf Virchow, vermutete eine entzündliche Proliferation und Degeneration in der Tunica Intima. Er erkannte neben der zentralen entzündlichen Komponente auch eine Lipidakkumulation in den Gefäßwänden.<sup>133</sup> Virchow gilt durch diese Entdeckungen als Vorreiter der Lipidhypothese.

1910 konnte Adolf Windaus experimentell zeigen, dass atheromatöse Aorten deutlich höhere Cholesterinmengen enthalten als gesundes Vergleichsgewebe. Die untersuchten atheromatösen Läsionen enthielten bis zu 7-mal so viel freies Cholesterin und 26-mal mehr verestertes Cholesterin wie ein vergleichbares, gesundes Präparat.<sup>134</sup> Die Beobachtungen wurden 1913 von Nikolai Anitschkow erweitert, der durch Verfütterung von Cholesterin an Kaninchen, atherosklerotische Läsionen erzeugte, die denen menschlicher Arterien mikro- und makroskopisch ähnlich waren.<sup>135</sup>

In den 1930er Jahren bewies Rudolph Schönheimer im Tierversuch, dass Cholesterin endogen synthetisiert und über einen Feedbackmechanismus reguliert wird.<sup>136</sup> Etwa 20 Jahre später bestimmten Konrad Bloch, Feodor Lynen und Nancy Bucher die Abläufe der endogenen Cholesterinbiosynthese, sowie das geschwindigkeitsbestimmende Enzym, die HMG-CoA-Reduktase.<sup>137,138</sup>

In den 1950er Jahren läutete John Gofman et. al. durch die Aufschlüsselung der großen Lipoproteinklassen mittels Ultrazentrifugation, das Zeitalter der Lipoproteine ein. Durch Unterschiede in ihrer jeweiligen Dichte konnten zwei Fraktionen, nämlich das HDL und LDL, in Plasmaproben identifiziert werden.<sup>139</sup> Im Blut von Patient\*innen mit kardiovaskulären Erkrankungen konnte nun erstmals eine erhöhte Konzentration an LDL-Partikeln nachgewiesen werden.<sup>140</sup> Eine der wichtigsten Korrelationen in der Medizingeschichte war damit etabliert.

Die Entdeckung des LDL-Rezeptors durch Joseph Goldstein und Michael Brown ermöglichte ein fundamentales Verständnis der zellulären Cholesterinaufnahme.<sup>141</sup> Ausschlaggebend für ihre Forschungen war unter anderem das Schicksal junger FH-Patient\*innen, welche teilweise deutlich vor dem 10. Lebensjahr kardiovaskuläre Ereignisse erlitten, insbesondere wenn eine Homozygotie vorlag. Als Zellmedium wählten Goldstein und Brown Fibroblasten von homozygoten FH-Patient\*innen, sowie einer gesunden Kontrollgruppe. Cholesterin ist ein grundlegender Baustein menschlicher Zellen. Genetische Defekte des Cholesterinstoffwechsels müssten sich demnach auch in den Bindegewebszellen erkenntlich machen. Tatsächlich zeigten in-vitro Experimente signifikante Unterschiede der beiden Vergleichsgruppen. Während die Zellen der gesunden Kontrollgruppe LDL aus dem Nährmedium (Serum) aufnehmen konnten, zeigten sich die Fibroblasten der FH-Patient\*innen dafür unempfindlich. Widergespielt wurde dieser Befund in den Kompensationsmechanismen. Die Aktivität der HMG-CoA-Reduktase war in den betroffenen Zellen bis zu hundert Mal höher als im gesunden Vergleichsgewebe. Die Zellen der erkrankten Personen hatten demnach ein Problem das Cholesterin aus dem Blut aufzunehmen. Aufbauend auf dieser simplen Beobachtung entwickelte sich über die darauffolgenden Jahre das Konzept des LDL-Rezeptors, die Rolle der Apolipoproteine als Liganden, sowie ein Verständnis der Regulation intrazellulärer Cholesterinkonzentrationen über einen Feedbackmechanismus.<sup>141</sup>

Die Entdeckung des LDL-Rezeptors legte den Grundstein für ein umfassendes Verständnis der physiologischen Prozesse und ermöglichte zugleich tiefere Einblicke in die pathophysiologischen Abläufe von Fettstoffwechselstörungen. So wurden bei Patient\*innen mit familiärer Hypercholesterinämie Mutationen in den Genloci nachgewiesen, die für die Transkription des LDL-Rezeptors verantwortlich sind.<sup>142</sup> Goldstein und Brown spielten auch eine entscheidende Rolle bei der Entdeckung des Scavenger-Rezeptors in Makrophagen.<sup>143</sup>

1976 isolierte der japanische Biochemiker Akiro Endo ein Molekül aus Pinselschimmel (*Penicillium citrinum*), welches in der Lage war, die HMG-CoA-Reduktase zu inhibieren. Er läutete damit das Zeitalter der Statine ein.<sup>144</sup> Wie zu erwarten, führte die Hemmung der endogenen Cholesterinbiosynthese zu einer reflexiven Hochregulierung der LDL-R und zur vermehrten Aufnahme der

Lipoproteine aus dem Plasma. Der als „Compactin“ (Mevastatin) bekannte Wirkstoff war das erste Statin seiner Art. 1987 wurde „Mevavor“ (Lovastatin) als erstes Statin für die Behandlung im Menschen zugelassen.<sup>145</sup>

In den 90er-Jahren löste man das bisher ungelöste Rätsel des intrazellulären Cholesterinsensors. Sterol regulatory element-binding proteins (SREBPs) werden im Endoplasmatischen Retikulum (ER) synthetisiert und sind in die Membran eingebettet. Das SREBP cleavage-activating protein (SCAP), ein weiteres Transmembranprotein des ER, misst die lokale Cholesterinkonzentration. Bei sinkendem, intrazellulärem Cholesterinspiegel bindet SCAP an SREBP und der Komplex wird zum Golgi-Apparat transportiert. Dort erfolgt eine proteolytische Spaltung. Der freigesetzte Transkriptionsfaktor aktiviert die Gene für Komponenten der Cholesterinsynthese und des LDL-R. Steigt der Cholesterinspiegel, wird der Transport gestoppt und die Genaktivierung gehemmt.<sup>146</sup>

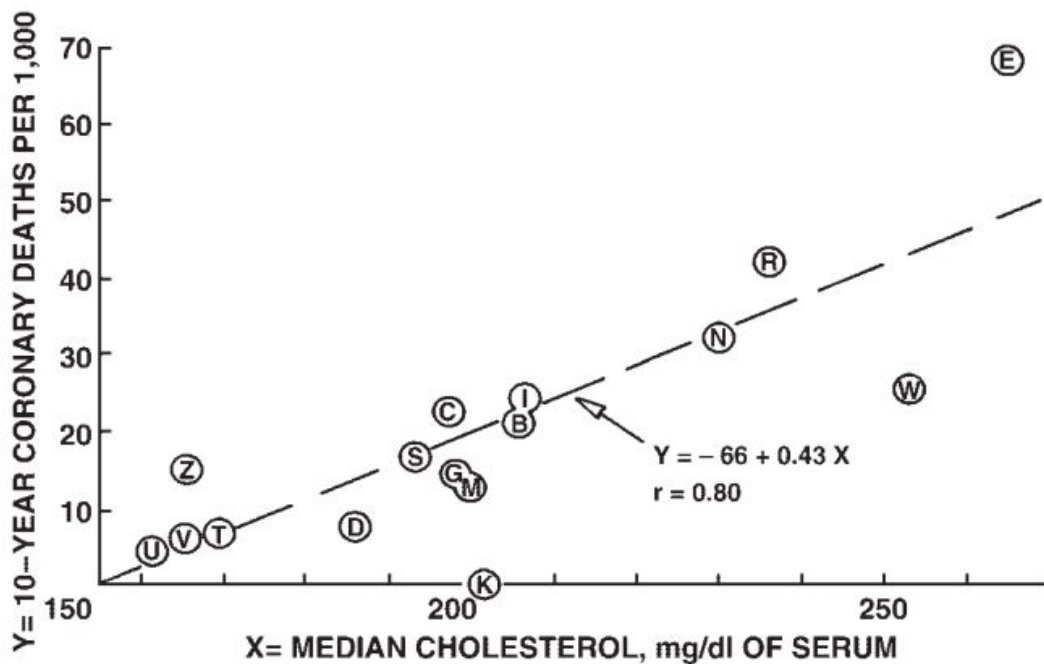
In den frühen 2000er Jahren wurde mit der Entdeckung von PCSK9 ein weiterer Mechanismus zur Regulierung der LDL-Rezeptoren aufgedeckt.<sup>147</sup> PCSK9 wird primär in der Leber synthetisiert, zirkuliert im Plasma und bindet dort an die LDL-R. Dabei hemmt es den Recyclingprozess, der die Rückführung der Rezeptoren an die Zelloberfläche nach ihrer Internalisierung gewährleistet.<sup>148</sup>

### 6.1.2 Prospektive Studien

Prospektive, epidemiologische Studien waren die ersten, die eine Korrelation zwischen Cholesterinwerten und kardiovaskulären Ereignissen in definierten Studienpopulationen nachweisen konnten.<sup>3</sup>

Das Framingham-Herz-Projekt wurde 1948 vom „National Heart Institute“ ins Leben gerufen. Ziel der Studie war es die Risikofaktoren und Umwelteinflüsse hinter der hohen Morbidität kardiovaskulärer Erkrankung systematisch zu erfassen. Aus den 28 000 Einwohnern der US-Kleinstadt Framingham entwickelte sich die ursprüngliche Studienkohorte von 5209 Personen im Alter von 28 bis 62 Jahren.<sup>1</sup> Diese wurde über Jahrzehnte hinweg beobachtet. Nachfolgende Generationen liefern bis heute Studienergebnisse. Erste Ergebnisse in puncto Cholesterin wurden 1961 präsentiert. Männer und Frauen im Alter von 40 bis 59 Jahren, mit einem Serumcholesterinspiegel  $\geq 245$  mg/dL zeigten ein über dreifach höheres Risiko für die koronare Herzkrankheit (KHK), als jene unter 210 mg/dL.<sup>149</sup> Etwa 15 Jahre später wurde in der Framingham-Kohorte auch erstmals der protektive Einfluss von HDL und der Risikofaktor LDL beschrieben.<sup>150</sup>

Weitere frühe Indizien kamen unter anderem von Ancel Keys 7-Länder-Studie.<sup>151</sup> In dieser multizentrischen Studie verglich Keys et al. 16 Kohorten gesunder, junger Männer (40-59 Jahre) aus insgesamt 7 ausgewählten Nationen und beobachtete diese für zehn Jahre. Die Kohorten wurden primär aufgrund unterschiedlicher Cholesterinkonzentrationen im Blut und den verschiedenen Ernährungsmustern ausgewählt. Es ergab sich somit also ein Kontinuum mit japanischen Fischern (~160 mg/dL) an einem Ende und ostfinnischen Waldarbeitern (~260 mg/dL) am Anderen. Die statistische Analyse erfolgte anhand einer multivariablen, linearen Regression. Im Schnitt stieg das Serum-Cholesterin der Studienpopulationen proportional mit dem Anteil gesättigter Fettsäuren in der Nahrung. Als Keys die Moratlität durch koronare Herzkrankheiten gegen den Blutcholesterinspiegel für alle Kohorten verglich, zeigten die Datenpunkte eine annähernd lineare Beziehung (siehe *Abbildung 6*). An den Extremen erlitt die ostfinnische Kohorte mit den höchsten Cholesterinwerten über 10x häufiger einen tödlichen Herzinfarkt als die Japanische, während diese nur 1/8 der gesättigten Fettsäuren zu sich nahmen.



**Abbildung 6.** Mediane Cholesterinkonzentration der 16 Kohorten und die korrespondierende 10-Jahres-Sterblichkeitsrate durch koronare Herzkrankheiten (pro 1000 Personen).<sup>151</sup>

Seit diesen ersten Korrelationen zwischen Cholesterin und dem kardiovaskulären Risiko in den 1950er Jahren<sup>3</sup> haben zahlreiche epidemiologische Studien diese Zusammenhänge bestätigt. Eine Metaanalyse der Emerging Risk Factors Collaboration<sup>152</sup> von 68 prospektiven Studien, mit über 300 000 Proband\*innen zeigt einen log-linearen Zusammenhang zwischen Cholesterin und kardiovaskulären Erkrankungen. Im Nachbeobachtungszeitraum mit insgesamt fast 2,8 Millionen Personenjahren war eine Erhöhung des non-HDL-C um eine Standardabweichung (entsprechend 43 mg/dL) mit einem um 50% höheren Risiko für die Entwicklung der KHK assoziiert (HR=1,5 [95%-KI: 1,39-1,61]). In Studien, in denen LDL-C-Konzentrationen verfügbar waren, zeigte sich pro Standardabweichung ein ähnlich großer Risikozuwachs (HR=1,38 [95%-KI: 1,09–1,73]). Ebenso wies das Verhältnis von ApoB zu ApoA1 (ApoB/ApoA1) einen signifikanten Einfluss auf das KHK-Risiko auf (HR=1,49 [95%-KI: 1,39-1,60]).

### 6.1.3 Genetische Faktoren

1938 beschrieb der norwegische Internist Carl Müller erstmals den Zusammenhang zwischen Angina pectoris, Xanthomen und familiärer Hypercholesterinämie in norwegischen Familien.<sup>153</sup> Die untersuchten Familien zeigten neben auffälligen xanthomatösen Wucherungen ein ungewöhnlich hohes Maß an kardiovaskulären Symptomen und plötzlichen Todesfällen. Obduktionen der Verstorbenen zeigten typische, atherosklerotische Veränderungen. Im Kontext der Familienanamnese und den gemessenen Cholesterinkonzentrationen vermutete Müller ein autosomal dominantes Merkmal, welches tatsächlich für ein Großteil der familiären Hypercholesterinämien verantwortlich ist.<sup>154</sup> In der allgemeinen Bevölkerung liegt die Prävalenz der heterozygoten FH, mit großen geographischen Unterschieden, bei etwas über 1:300.<sup>155</sup> Die viel seltenere, homozygote Form, wurde erstmals 1964 von Avedis Khachadurian beschrieben.<sup>156</sup>

Zahlreiche Mutationen können die verschiedenen Komponenten des Fettstoffwechsels und damit das kardiovaskuläre Risiko beeinflussen. Bei über 95% der FH-Patient\*innen betreffen die Mutationen die Codone des LDL-R, gefolgt von Mutationen des ApoB (2-11%) und PCSK9 (<1%).<sup>157</sup> Durch den Funktionsverlust oder Funktionszugewinn der betroffenen Komponenten kommt es demnach zu einer Abnahme des Lipoprotein-Abbaus aus dem Plasma. FH-Patient\*innen präsentieren sich mit sehr unterschiedlichen LDL-C-Konzentrationen. Heterozygoten Formen liegen typischerweise im Bereich zwischen 174–464 mg/dL.<sup>157,158</sup> Bei Personen mit homozygoten Formen können im Extremfall Konzentrationen von bis zu über 1000 mg/dL gemessen werden.<sup>159</sup>

Das Ausmaß der LDL-C-Erhöhung bei FH-Patient\*innen korrespondiert mit dem frühzeitigen Auftreten von atherosklerotischen Veränderungen.<sup>160</sup> Homozygote Träger\*innen weisen im Vergleich zu heterozygoten Träger\*innen eine erhöhte Intima-Media-Dicke (IMD) der Karotis auf.<sup>161</sup> Bei heterozygoten Formen ist die IMD wiederum im Vergleich zur normolipiden Vergleichsgruppe signifikant erhöht.<sup>162</sup>

Atherosklerotische Veränderungen beginnen hierbei meist schon in frühen Jahren. Bei etwa 25% der 11 bis 23-Jährigen mit heterozygoter FH ist bereits eine koronare Kalzifikation nachweisbar.<sup>163</sup>

Widergespiegelt wird dieser Trend im kardiovaskulären Risiko. In der Copenhagen General Population Study<sup>157</sup> zeigten Träger\*innen einer LDL-R-Mutation ein durchschnittlich über 3-fach höheres Risiko für die KHK (OR=3,3 [95%-KI: 1,7-6,4];  $p<0,001$ ) und eine über 5-fach höhere Rate an Herzinfarkten (OR=5,3 [95%-KI: 2,4-12];  $p<0,001$ ). Metaanalytische Daten von über 1,1 Millionen Teilnehmer\*innen aus 18 Kohortenstudien zeigen ein im Schnitt fast doppelt so hohes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse und Mortalität (RR=1,87 [95%-KI: 1,21-2,88]).<sup>164</sup> Seltener, homozygote Varianten führen unbehandelt oft schon in den ersten Lebensdekaden zu kardiovaskulären Erkrankungen und Todesfällen vor dem 30. Lebensjahr.<sup>159</sup>

Durch den autosomal dominanten Erbgang hat jedes Kind einer betroffenen Familie (ein Elternteil trägt FH-Gen) eine 50%ige Chance das Gen vererbt zu bekommen. Bereits ab dem 7. Lebensjahr zeigen sich signifikante Unterschiede der Intima-Media-Dicke zwischen FH-Träger\*innen und ihren gesunden Geschwistern.<sup>163</sup> Die Betroffenen zeigen im Vergleich zu ihren gesunden Geschwistern einen signifikanten Anstieg des Risikos für kardiovaskuläre Erkrankungen.<sup>163</sup>

Während Mutationen, die zu einer Steigerung der PCSK9-Aktivität führen, mit einer Erhöhung des LDL-C und dem kardiovaskulären Risiko assoziiert sind,<sup>147</sup> wirkt sich ein Funktionsverlust protektiv aus. Individuen mit diesen Genvarianten zeigen trotz dem Vorhandensein von anderen Risikofaktoren eine deutlich reduzierte LDL-C-Basis und ein deutlich geringeres Lebenszeitrisiko für kardiovaskuläre Erkrankungen.<sup>148,165</sup> In einer Vergleichsstudie von Cohen et al.<sup>148</sup> zeigten Teilnehmer\*innen mit einer PCSK9-Variation, die mit einer 15%igen Reduktion des LDL-C assoziiert war, eine 50%ige Reduktion des KHK-Risikos (HR=0,50 [95%-KI: 0,32-0,79];  $p=0,003$ ). Mittlerweile sind zahlreiche Genloci bekannt, die sowohl mit Plasmalipiden als auch mit Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems assoziiert sind.<sup>166</sup> Die beständigen, bidirektionalen Assoziationen zwischen den jeweiligen Mutationen, deren Auswirkungen auf zirkulierende Lipidfraktionen und dem kardiovaskulären Risiko sind ein weiteres, starkes Indiz für die Kohärenz der Lipidhypothese. Durch den kumulativen Effekt der zirkulierenden Lipoproteine ist eine frühe Diagnose (DLCN-Kriterien oder molekulargenetische Untersuchung) und Therapie der FH von zentraler Bedeutung. FH-Patient\*innen unter Statintherapie zeigen eine deutliche Reduktion des kardiovaskulären Risikos.<sup>162,167</sup>

#### 6.1.4 Mendelsche Randomisierung

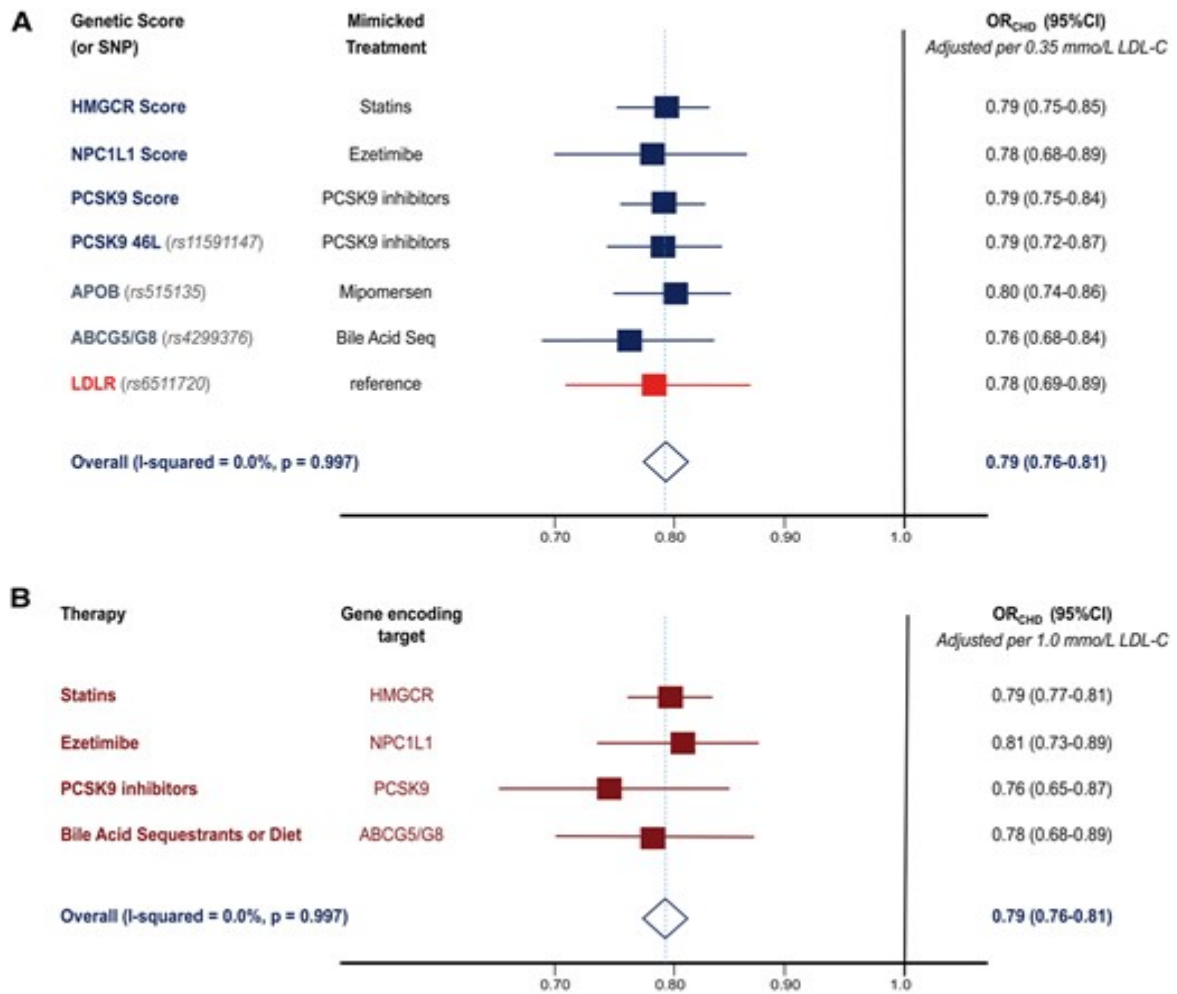
Die Mendelsche Randomisierung ist eine Forschungsmethode, die genetische Varianten in der Bevölkerung als „natürliche Randomisierung“ nutzt, um kausale Zusammenhänge zwischen Expositionen und gesundheitlichen Ergebnissen zu untersuchen. Das Studiendesign hilft, Verzerrungen durch Störfaktoren zu minimieren und ermöglicht robustere Schlussfolgerungen.<sup>168</sup>

Zahlreiche Studien mit mendelscher Randomisierung haben gezeigt, dass diverse Polymorphismen, die mit niedrigeren LDL-C- bzw. ApoB-Konzentrationen einhergehen, mit einem verringerten Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse assoziiert sind.<sup>169-172</sup>

Eine Metaanalyse von Ference et al.<sup>169</sup> untersuchte die Auswirkungen von 9 Einzelnukleotid-Polymorphismen in über 300 000 Personen. Alle 9 Allele gehen mit einer lebenslangen Reduktion des LDL-C einher. Diese langfristige Reduktion des LDL-C ging pro mmol/L (38,67 mg/dL) mit einer fast 55%igen Verringerung des KHK-Risikos einher. Der Effekt war bei allen Genvarianten konsistent. Die untersuchten Polymorphismen befinden sich zudem auf 6 verschiedenen Genen, die sich jeweils auf verschiedenen Mechanismen des Lipidmetabolismus auswirken (PCSK9, LDL-R, ABCG8 etc.).

Der LDL-C-senkende Effekt der Mutationen weist zudem eine bemerkenswerte Übereinstimmung mit den jeweiligen, standardisierten Effektgrößen der korrespondierenden pharmakologischen Interventionen auf (siehe *Abbildung 7*).<sup>169,170,172</sup>

Die Daten deuten darauf hin, dass die Risikoreduktion primär über die Konzentration der Lipoproteine, vor allem LDL, vermittelt wird. Es erscheint unwahrscheinlich, dass zahlreiche Varianten in unterschiedlichen Genen, die über verschiedene biologische Mechanismen das LDL senken, zufällig vergleichbare Effekte auf das kardiovaskuläre-Risiko zeigen.<sup>5</sup>



**Abbildung 7.** Unterschiedliche Mechanismen der LDL-C-Senkung, ob genetisch bedingt oder therapeutisch erzielt, zeigen pro Einheit LDL-C-Reduktion vergleichbare Effekte auf das KHK-Risiko (standardisierte Daten).<sup>5</sup>

### 6.1.5 Interventionsstudien

Spätestens seit den wegweisenden Ergebnissen erster epidemiologischen Studien wie dem Framingham-Projekt<sup>1</sup> oder der 7-Länder-Studie<sup>151</sup> rückte die interventionelle Modifikation der Lipide, sowie dessen Auswirkung auf klinische signifikante Endpunkte in den medizinischen Mittelpunkt. Randomisierte, doppelblinde und placebokontrollierte Studiendesigns entwickelten sich in der 2. Hälfte des 20. Jahrhundert zum wissenschaftlichen Goldstandard.<sup>2</sup>

Für die Lipidhypothese war es damals der entscheidende Schritt zum anerkannten Erklärungsmodell. Noch bevor erste medikamentöse Lipidsenker eindeutige Studienergebnisse lieferten, zeigten mehrere diätetische Interventionsstudien in den 60er Jahren bereits signifikante Ergebnisse.<sup>3</sup> In der Paul Leren Oslo-Studie<sup>173</sup> von 1966 zeigte die starke Reduktion von gesättigten Fetten und eine Erhöhung von mehrfach ungesättigten Fettsäuren in der Ernährung eine signifikante Senkung des Cholesterinspiegels um etwa 20%. Das Patientenkollektiv bestand aus Patient\*innen nach überlebtem Myokardinfarkt. Nach fünf Jahren erlitten 26% der Kontrollgruppe (54/206) einen erneuten Infarkt, verglichen mit nur 16% (34/206) in der Interventionsgruppe. Die Ergebnisse waren knapp statistisch signifikant ( $p < 0,03$ ). Ein Follow-up nach 11 Jahren bestätigte die deutlich niedrigere Herzinfarkt mortalität in der Interventionsgruppe ( $p = 0,004$ ).<sup>174</sup> Konkordante Ergebnisse zeigten sich auch in der der fast zeitgleich durchgeführten „Finnish Mental Hospitals Study“ und der „Wadsworth Veterans Administration Hospital Study“.<sup>3</sup>

Erste pharmazeutische Ansätze kamen von Wirkstoffen wie Nikotinsäure, Clofibrat, Gallensäurebinder und Probucol. In klinischen Studien zeigten sich jedoch teils erhebliche Bedenken in Bezug auf das Wirkungs-/Nebenwirkungsprofil. Beispielsweise führte Clofibrat zu einer Verringerung kardiovaskulärer Ereignisse, verursachte jedoch auch teils schwere Nebenwirkungen und einen Anstieg der Gesamtmortalität.<sup>3</sup>

Ein bedeutender Meilenstein in der Lipidtherapie wurde durch die Gruppe der Gallensäurebinder erreicht. Der 1984 publizierte Coronary Primary Prevential Trial<sup>175,176</sup> war die erste großangelegte, multizentrische Doppelblindstudie einer pharmazeutischen Lipidintervention. 3800 gesunde Männer im Alter von 35 bis 59

Jahren mit hohem Gesamtcholesterin ( $\geq 265$  mg/dL) wurden in 2 Gruppen randomisiert und erhielten entweder eine Therapie mit dem Gallensäurebinder Cholestyramin oder einem Placebo. Die Teilnehmer wurden durchschnittlich 7,4 Jahre lang beobachtet. In der Interventionsgruppe führte der Gallensäurebinder zu einer Senkung des Gesamtcholesterins um ca. 13% und des LDL-C um rund 20%. Das Risiko für schwerwiegende koronare Ereignisse nahm um 19% ab ( $p=0,05$ ). Auch bedeutsame, sekundäre Endpunkte wie eine 20%ige Abnahme in der Inzidenz der AP-Diagnosen erreichten statistische Signifikanz ( $p<0,01$ ). Die Risikoreduktion zeigte einen proportionalen Zusammenhang mit dem Ausmaß der LDL-Reduktion. Ein 7%iger Benefit in der Gesamtmortalität erreichte keine statistische Signifikanz. Das Nebenwirkungsprofil bestand primär aus moderaten, gastrointestinalen Symptomen.

Der endgültige Durchbruch für die pharmakologische Lipidsenkung kam in den 90er Jahren durch die Einführung der Statine. In der 4S-Studie<sup>177</sup> zeigte der Wirkstoff Simvastatin als erstes Cholesterin-Medikament eine signifikante Verringerung der Mortalität. Die Studienpopulation bestand aus 4444 Teilnehmer\*innen mit Hypercholesterinämie und diagnostizierter KHK. Das Studiendesign folgte dem Goldstandard und die Gruppen wurden im Median für 5,4 Jahre nachbeobachtet. In der Sekundärprävention senkte das Statin LDL-C um 35%, zerebrovaskuläre Ereignisse um 30% ( $p=0,024$ ) und große, koronarer Ereignisse um 34% ( $p<0,00001$ ). Der primäre Endpunkt, die Gesamtmortalität, wurde um 30% gesenkt ( $p=0,0003$ ) und spiegelte hauptsächlich die Reduktion der kardiovaskulären Mortalität wider. Eine Therapie mit Simvastatin wurde gut toleriert und die Häufigkeit von unerwünschten Ereignissen war in beiden Gruppen vergleichbar niedrig. Eine neue Ära in der Behandlung von Hypercholesterinämie bzw. kardiovaskulärer Erkrankungen hatte begonnen.

Rund 30 Jahre später können wir auf einen enormen Studienkorpus zurückgreifen. Dutzende, klinische Interventionsstudien mit Millionen von Datenpunkten weisen eindeutig darauf hin, dass das Ausmaß der pharmakologischen LDL-C-Senkung mit einer proportionalen Reduktion des kardiovaskulären Risikos assoziiert ist.<sup>5-10</sup> Verschiedenste Wirkstoffe mit unterschiedlichen Wirkmechanismen zeigen konsistente und reproduzierbare Ergebnisse.

Statine zeichnen sich durch ein herausragendes Wirkungsprofil aus (siehe 7.6). In einer Metaanalyse mit über 170 000 Patient\*innen in 26 randomisiert kontrollierten Studien (RCTs) konnten Statine schwerwiegende vaskuläre Ereignisse und die Gesamtmortalität, pro 1 mmol/L (38,67 mg/dL) LDL-C-Senkung, um 22% bzw. 10% reduzieren.<sup>122</sup>

Eine aggressivere LDL-C-Senkung mittels intensiveren Statin-Therapieschemata oder dem Zusatz von anderen Wirkstoffen zeigt eine weitere Reduktion von LDL-C und kardiovaskulären Endpunkten.<sup>178</sup> Die zusätzliche Gabe von 10 mg Ezetimib (vs. Statin-Monotherapie) bei Patient\*innen nach akutem Koronarsyndrom zeigte in der IMPROVE-IT-Studie<sup>123</sup> (n=~18 000/~6 Jahre medianer Follow-up) eine zusätzliche Reduktion des LDL-C um ca. 22%, sowie eine Reduktion von schwerwiegenden kardiovaskulären Ereignissen um 6,4% (p=0,016). Zudem wurde in der Studie eine 21%ige Reduktion der Rate an ischämischen Schlaganfällen beobachtet (p=0,008).

In der FOURIER-Studie<sup>126</sup> reduzierte Evolocumab, als Add-on zur Statin-Monotherapie, das LDL-C um durchschnittlich fast 60%. Die Interventionsgruppe, bestehend aus 13 784 Personen mit kardiovaskulärer Erkrankung, einem LDL-C  $\geq$  70 mg/dL und laufender Statintherapie, erlangte durch die Zugabe des PCSK9-Inhibitors eine statistisch signifikante Reduktion des Risikos für Myokardinfarkte (HR=0,73 [95%-KI: 0,65-0,82]), Schlaganfälle (HR=0,79 [95%-KI: 0,66-0,95]) und Koronarrevaskularisationen (HR=0,78 [95%-KI: 0,71-0,86]).

Der primäre Kompositionsendpunkt bestehend aus kardiovaskulärer Mortalität, Myokardinfarkt, Schlaganfall, Krankenhausaufenthalt aufgrund instabiler Angina oder Koronarrevaskularisation zeigte eine 15%ige Reduktion (p<0.001). Das Ausmaß des Nutzens war weitgehend konsistent mit dem Nutzen, der durch Statine pro mg/dL LDL-C-Senkung erzielt wird.<sup>179</sup>

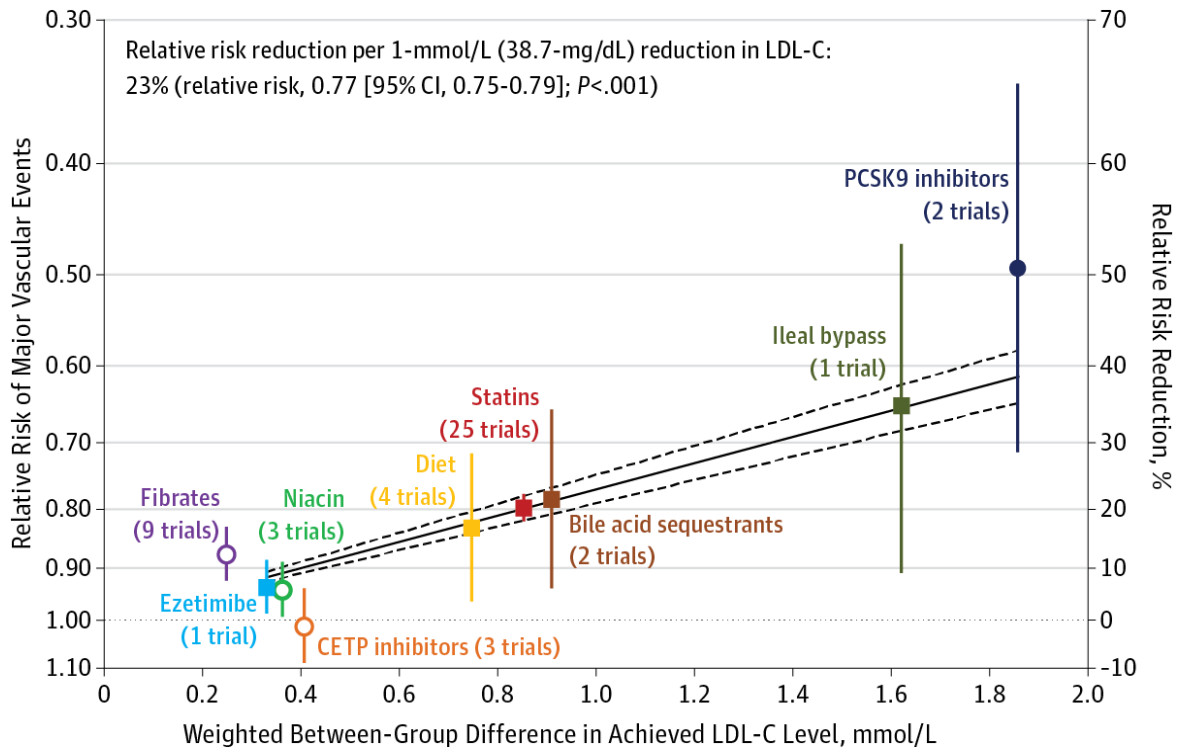
Im ursprünglichen Nachbeobachtungszeitraum von median 2,2 Jahren zeigte sich kein statistisch signifikanter Mortalitätsbenefit. In der open-label Verlängerungsstudie FOURIER-OLE mit einem Nachbeobachtungszeitraum von bis zu 8,4 Jahren zeigte Evolocumab eine signifikante Reduktion der kardiovaskulären Mortalität um 23% (p=0,04).<sup>180</sup>

Alirocumab erzielte in der ODYSSEY-Studie<sup>127</sup> (n=18 924) ebenfalls eine 15%ige Risikoreduktion ( $p < 0,001$ ) des primären, kombinierten Endpunkts (KHK-Mortalität, nicht-tödlicher Myokardinfarkt, tödlicher oder nicht-tödlicher ischämischer Schlaganfall oder instabile AP, die einen Krankenhausaufenthalt erfordert). Das Studienkollektiv bestand aus Personen nach einem akuten Koronarsyndrom unter intensiver Statintherapie mit einem LDL-C  $\geq 70$  mg/dL. In der Hauptstudie mit einem medianen follow-up von 2,8 Jahren zeigte sich eine geringe Reduktion der Gesamtmortalität (HR=0,85 [95%-KI: 0,73-0,98];  $p=0,03$ ). Die Anzahl der kardiovaskulären Todesfälle war in der Interventionsgruppe numerisch niedriger, erreichte jedoch keine statistische Signifikanz ( $p=0,15$ ). Bei Teilnehmer\*innen mit einem Follow-up von mindestens 3 Jahren führte Alirocumab zu einer 22%igen Reduktion der Gesamtmortalität. (HR=0,78 [95%-KI: 0,65-0,95];  $p=0,01$ ). Individuen mit einer LDL-C-Basis von  $\geq 100$  mg/dL profitierten disproportional von der Therapie.<sup>127,181</sup>

Der klinische Benefit von Bempedoinsäure ist erst kürzlich nachgewiesen worden. Ein RCT von Nissen et al.<sup>130</sup> zeigte eine signifikante Reduktion von Myokardinfarkten (HR=0,77 [95%-KI: 0,66-0,91];  $p=0,002$ ), sowie der Anzahl an Koronarrevaskularisationen (HR=0,81 [95%-KI: 0,72-0,91];  $p=0,001$ ). Die Dauer der Nachbeobachtungsphase lag im Median bei 40,6 Monaten. Verglichen mit der Placebogruppe war das LDL-C in der Interventionsgruppe um etwa 21% reduziert.

Der kardiovaskuläre Nutzen der Lipidsenker ist Großteils von der Art der Senkung unabhängig. Ein systematischer Review und Metaanalyse von Silverman et al.<sup>182</sup> analysierte 49 klinischen Interventionsstudien mit über 312 000 Teilnehmer\*innen, um den Zusammenhang zwischen der LDL-C-Senkung und der relativen Reduktion des kardiovaskulären Risikos bei verschiedenen Statin- und Nicht-Statin-Therapien zu eruieren. Die Studie quantifizierte dafür die Effekte von 9 verschiedenen Interventionen: Statine (25 Studien), diätetische Interventionen (4 Studien), Gallensäurebinder (2 Studien), Ileum-Bypass (1 Studie), Ezetimib (1 Studie), Fibrate (9 Studien), Niacin (3 Studien), CETP-Inhibitoren (3 Studien) und PCSK9-Inhibitoren (2 Studien). Die durchschnittliche Nachbeobachtungszeit der Studien betrug 4,3 Jahre, was in etwa 1,3 Millionen Personenjahren entspricht. Jede Reduktion des LDL-C-Spiegels um 38,67 mg/dL war mit einer 23%igen Risikoreduktion ( $p < 0,001$ ) für große vaskuläre Ereignisse assoziiert. Eine starke

Konsistenz der Assoziation zeigt sich vor allem bei Statinen, als auch bei jenen Therapien, welche über eine Hochregulierung des LDL-R wirken (siehe *Abbildung 8*). Nicotinsäure und Fibrate zeigten ebenfalls eine Reduktion der vaskulären Ereignisse, allerdings mit geringerem Ausmaß. CETP-Inhibitoren zeigten keinen signifikanten klinischen Nutzen, obwohl sie das LDL-C senken.

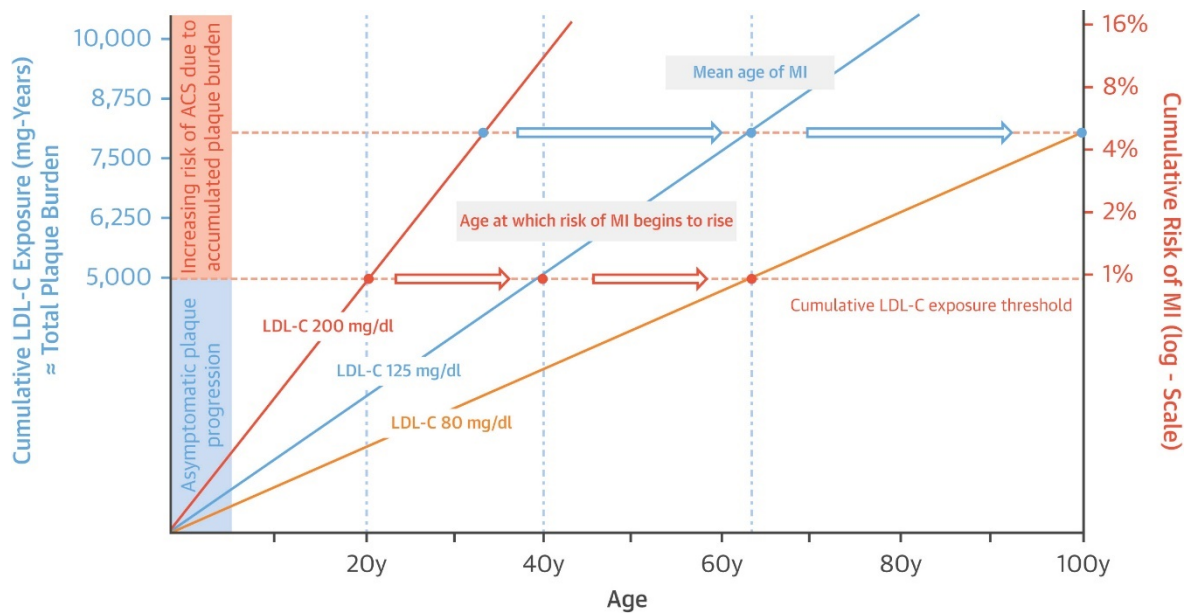


**Abbildung 8.** Aus Sniderman et al.: Interventionen anhand der gewichteten LDL-C-Differenz in den jeweiligen Studiengruppen (95%-KI als vertikale Linien). Quadratische Marker kennzeichnen Therapien, die LDL-C über den LDL-R senken. Der Meta-Regressionstrend ist durch die schwarze Linie dargestellt (95%-KI als strichlierte Linie).<sup>182</sup>

### 6.1.6 Kumulativer Effekt, Cholesterinjahre & Atherosklerose

Die Exposition und Ablagerung von ApoB-haltigen Lipoproteinen ( $\leq 70$  nm) in den subendothelialen Strukturen ist ein grundlegender Mechanismus in der Entwicklung atherosklerotisch-kardiovaskulären Erkrankungen.<sup>6</sup> Die kumulative Exposition der Lipoproteine kann demnach als potenzieller Biomarker zur Abschätzung der atherogenen Gesamtbelastung, des Plaquefortschritts und des Risikos für kardiovaskuläre Ereignisse genutzt werden.<sup>183</sup>

„Cholesterinjahre“ bzw. "LDL-Jahre" ist ein konzeptueller Ansatz, um dieses Risiko zu quantifizieren und berechnet sich aus dem Alter, multipliziert mit der durchschnittlichen LDL-C-Konzentration. Demnach hat eine Person mit einem durchschnittlichen LDL-C von 100 mg/dL, im Alter von 40 Jahren eine Exposition von 4000 mg/dL-Jahren erreicht. Durch die kumulative Dynamik und der Tendenz atherosklerotischer Plaques erst im fortgeschrittenen Stadium zu rupturieren,<sup>6</sup> entstehen Schwellenwertphänomene, ab denen das kardiovaskuläre Risiko stark ansteigt. In einer Arbeit von Ference et. al zeigte sich die Grenze bei etwa 5000 mg/dL-Jahren.<sup>184</sup> Dafür wurde die durchschnittliche, unbehandelte LDL-C-Konzentration in den USA herangezogen, welche etwa bei 125 mg/dL liegt. Bis zum 40. Geburtstag korrelieren die errechneten 5000 mg/dL-Jahre in dieser Kohorte mit einem kumulativem Myokardinfarktisiko von 1%. Ab der Überschreitung dieser Schwelle zeigt sich eine Verdopplung des Myokardinfarkttrisikos pro zusätzlicher Lebensdekade. Bis zum 80. Lebensjahr erleidet in dieser durchschnittlichen Kohorte etwas mehr als jeder Fünfte einen Myokardinfarkt. Niedrigere oder höhere, durchschnittliche Werte entsprechen demnach für ein späteres bzw. früheres Erreichen des Schwellenwerts (siehe *Abbildung 9*).



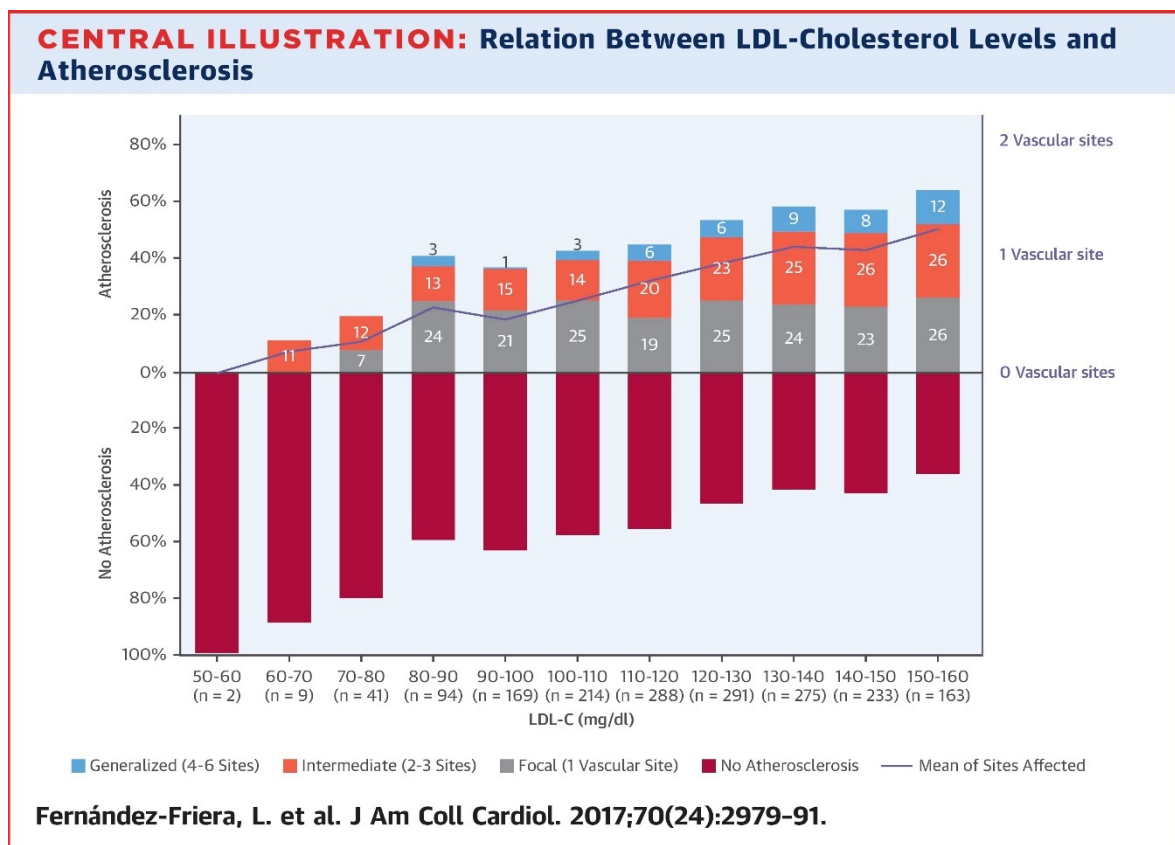
**Abbildung 9.** Das Erreichen der Schwelle von 5000 mg/dL-Jahre und des durchschnittlichen Herzinfarktalters in Abhängigkeit von der durchschnittlichen LDL-C-Konzentration. <sup>184</sup>

Trotz methodischer Limitationen hilft das Konzept der Cholesterinjahre zu erklären, warum junge Menschen mit erhöhten LDL-C-Konzentrationen zwar eine wachsende atherosklerotische Belastung, aber noch ein relativ geringes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse aufweisen. Individuen mit homozygoten Fettstoffwechselstörungen erreichen den Schwellenwert von 5000 mg/dL-Jahren oft schon in der ersten Lebensdekade. Sie erleiden ihr erstes kardiovaskuläres Ereignis meist vor dem 30. Lebensjahr. <sup>159</sup> Eine frühe Intervention führt demnach zu einer Abflachung der Kurve und Senkung des Risikos.

Interventionsstudien behandeln fast ausschließlich Patientkollektive mittleren und/oder höheren Alters mit abnormen Lipidkonzentrationen, also meist weit jenseits des Schwellenwerts. Es ist davon auszugehen, dass ein großer Anteil dieser Studienteilnehmer\*innen bereits signifikante, atherosklerotische Veränderungen aufweisen.

Atherosklerotische Veränderungen können auch bei Patient\*innen mit scheinbar unauffälligem Risikoprofil auftreten. In einer Arbeit von Fernández-Friera et al. <sup>185</sup> wurden 1779 Teilnehmer\*innen der PESA-Studie auf die Präsenz von subklinischer Atherosklerose untersucht. Die Studienpopulation war im Schnitt 45 Jahre alt und frei von konventionellen, kardiovaskulären Risikofaktoren.

Der Atherosklerosestatus wurde mittels Ultraschallbefund der Karotiden, Aorta abdominals, Iliofemoralarterien und dem CAC-Score festgestellt. Trotz unauffälligem Risikoprofil zeigten fast 50% der Teilnehmer\*innen verschiedenste Schweregrade an subklinischer Atherosklerose bzw. Koronarverkalkung. Am prävalentesten waren Veränderungen an Karotiden und Iliofemoralarterien. 22,6% der Teilnehmer\*innen zeigten nur fokale Veränderungen (1 Stelle), 20,9% eine intermediäre Erkrankung (2-3 Stellen) und 6,0% eine generalisierte Erkrankung (4-6 Stellen). Sogar in der Untergruppe (n=740) mit optimalem Risikoprofil zeigten immer noch 38,7% der Teilnehmer\*innen atherosklerotische Veränderungen. Unter den modifizierbaren Risikofaktoren zeigten LDL-C, bzw. non-HDL-C durchwegs die stärkste Assoziation mit atherosklerotischen Veränderungen. Mit steigenden LDL-C-Werten zeigte sich ein fast linearer Zusammenhang in der Prävalenz und dem Ausmaß der Atherosklerose (siehe *Abbildung 10*).



**Abbildung 10.** Zusammenhang zwischen LDL-Cholesterin und Prävalenz, sowie dem Ausmaß der Atherosklerose.<sup>185</sup>

Die Ergebnisse unterstreichen erneut die atherogene Bedeutung von LDL-C, selbst im Kontext eines ansonsten unauffälligen Risikoprofils. Übereinstimmende Ergebnisse wurden in interventionellen Ultraschallstudien beobachtet. Die Senkung der Lipidwerte hat einen signifikanten Einfluss auf die Progression der Atherosklerose, wobei ein klarer, dosisabhängiger Effekt erkennbar ist. Unter intensiver Statin-Therapie (LDL-C  $\leq$ 70 mg/dL) kann das Fortschreiten der Atherosklerose im Wesentlichen gestoppt oder sogar reversiert werden.<sup>186,187</sup> Im Vergleich dazu beeinflussen moderate Statintherapien die Progression der Atherosklerose weniger stark.<sup>188</sup> In der REVERSAL-Studie<sup>189</sup> wurden 2 unterschiedlich intensive Statintherapien (Atorvastatin 80mg vs. Pravastatin 40mg) miteinander verglichen. In der Atorvastatin-Gruppe führte die intensivere Behandlung zu einer Reduktion des Atheromvolumens um 0,6%, während in der Pravastatin-Gruppe über den 18-monatigen Studienzeitraum eine durchschnittliche Zunahme um 1,9% beobachtet wurde ( $p=0,002$ ). Die Ergebnisse korrespondierten mit einem um 32,5% niedrigeren LDL-C-Spiegel in der Atorvastatin-Gruppe.

Dieser Effekt ist jedoch nicht nur auf Statine beschränkt. In der GLAGOV-Studie<sup>190</sup> konnte die Zugabe von Evolocumab zur bestehenden Statin-Therapie das Atheromvolumen, gemessen durch intravaskulären Ultraschall, bei fast 2/3 der Studienteilnehmer\*innen um etwa einen Prozentpunkt reduzieren ([95%-KI: (-1,8%)-(-0,64%)];  $p<0,001$ ). Personen in der Interventionsgruppe zeigten deutlich niedrigere LDL-C-Konzentrationen (36,6 mg/dL vs. 93,0 mg/dL). In der Kontrollgruppe (Statin + Placebo) zeigten nur etwas weniger als die Hälfte der Teilnehmer\*innen eine signifikante Plaquereduktion.

Der Benefit von intensiveren Behandlungsschemata ist nicht nur auf atherosklerotische Veränderungen beschränkt, sondern spiegelt sich auch in der Mortalitätsrate wider. In einer Metaanalyse von Navarese et al. mit 34 klinischen Lipidinterventionsstudien (Statine, Ezetimib, PCSK9-Inhibitoren) waren intensivere Behandlungsstrategien mit einer geringeren Rate an kardiovaskulärer Mortalität (RR=0,84 [95%-KI: 0,79-0,89]) und Gesamtmortalität (RR=0,92 [95%-KI: 0,88-0,96]) assoziiert.<sup>178</sup> Der Effekt zeigte sich bei einer LDL-C-Basis von  $\geq$ 100 mg/dL.

Auch Patient\*innen mit bereits niedrigem Ausgangs-LDL-C scheinen von einer zusätzlichen Senkung zu profitieren. Eine Metaanalyse von Sabatine et al. untersuchte die Wirksamkeit einer Senkung des LDL-C bei Patient\*innen mit bereits sehr niedrigen Ausgangswerten.<sup>191</sup> Dafür wurden die Daten einer großen Statin-Metaanalyse und 3 große nicht-Statin-Studien miteinbezogen. Die Studienpopulation zeigte ein medianes Ausgangs-LDL-C von 63 mg/dL und erreichte im Verlauf eine mediane Konzentration von 21 mg/dL. Pro 1 mmol/L LDL-C-Reduktion erzielten die Teilnehmer\*innen eine zusätzliche Risikoreduktion von 21% (RR=0,79 [95%-KI: 0,71-0,87]; p<0,001). Es wurde kein J-kurvenartiges Phänomen beobachtet, welches auf einen erneuten Anstieg des Risikos bei sehr niedrigen LDL-C-Werten hindeuten würde. Die Reduktion war zudem von der Art der Therapie unabhängig.

### **6.1.7 Lp(a)**

Lipoprotein(a) hat eine weitgehende Strukturähnlichkeit mit LDL-Partikeln und besteht aus einem zusätzlich Apolipoprotein(a), welches mittels Disulfidbindung an das ApoB-100 angebunden ist.<sup>87</sup>

Die Konzentration der Lp(a)-Partikel ist überwiegend genetisch determiniert (>90%).<sup>6</sup> Eine Vielzahl von epidemiologischen und genetischen Assoziationsstudien zeigen einen dosisabhängigen Zusammenhang zwischen der Lp(a)-Konzentration und dem kardiovaskulären Risiko.<sup>87,192</sup>

### **6.1.8 Conclusio**

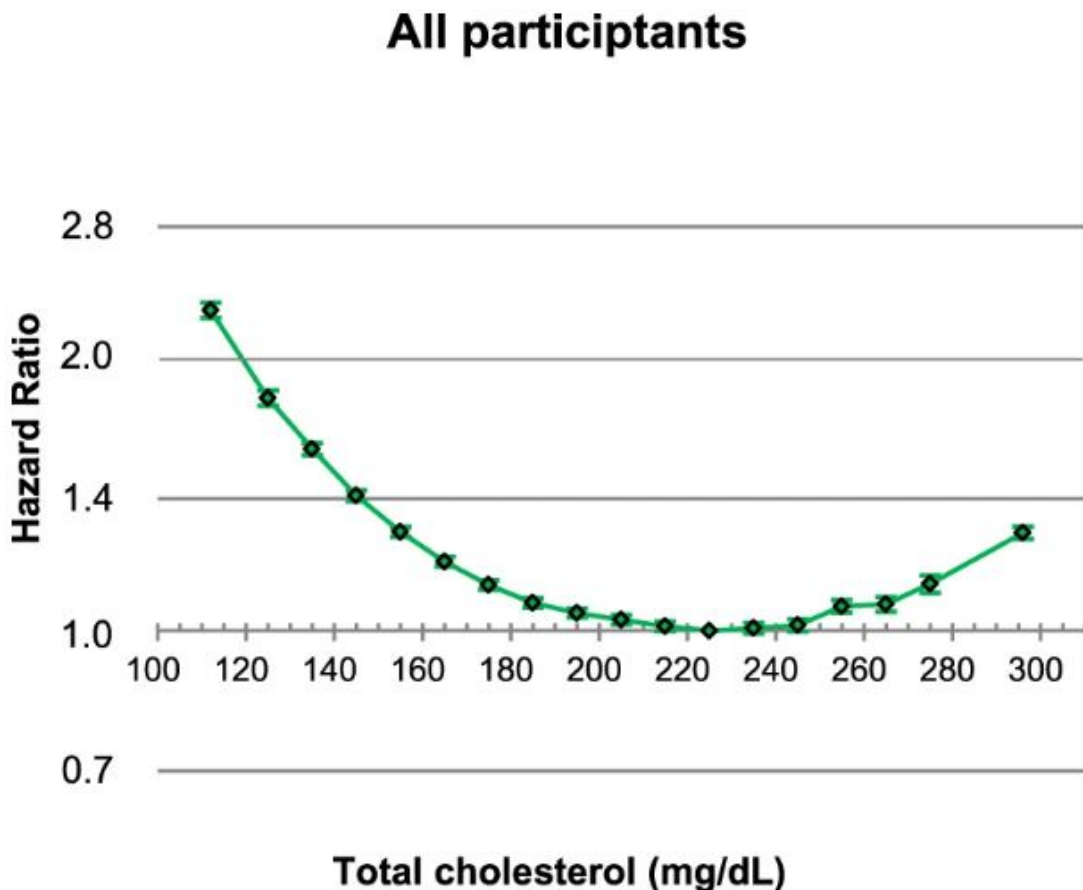
Multiple Evidenzstränge aus der Epidemiologie, Genetik und klinischen Interventionsforschung weisen konsistent auf einen dosisabhängigen, atherogenen Effekt von ApoB-haltigen Lipoproteinen hin und stützen damit die Validität der Lipidhypothese (siehe *Abbildung 11*). Das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen wird durch das Ausmaß und Dauer der Exposition gegenüber diesen Lipoproteinen bestimmt. Eine regelmäßige Kontrolle der Lipidwerte, sowie eine frühzeitige Intervention spielen in der Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen eine entscheidende Rolle. In einer Konsenserklärung der European Atherosclerosis Society wird betont, dass die Beziehung zwischen LDL-C und atherosklerotisch bedingten kardiovaskulären Erkrankungen die Kriterien für Kausalität erfüllt.<sup>5</sup>



## 6.2 Cholesterin-Paradoxon & U-förmige Mortalitätskurven

Ein weiteres Argument der Lipidskeptiker\*innen ist das sogenannte Cholesterin-Paradoxon. Das Cholesterin-Paradoxon basiert auf den Ergebnissen mehrerer Beobachtungsstudien,<sup>35,193</sup> welche entgegen den Implikationen der Lipidhypothese, einen umgekehrten Zusammenhang zwischen Cholesterinkonzentration im Blut und der Mortalität zeigen. Ein Review von Uffe Ravnskov et. al.<sup>35</sup> mit 19 Studien und über 68 000 Personen (≥60 Jahre) zeigt eine statistisch signifikante, inverse Assoziation zwischen LDL-C und Gesamtmortalität.

Lipidskeptiker\*innen verweisen häufig auch auf nicht-lineare Zusammenhänge, die in epidemiologischen Studien als U- oder J-förmige Kurven auftreten.<sup>194</sup> Diese zeigen ein statistisches Phänomen, bei dem die Sterblichkeit bei einer bestimmten Cholesterinkonzentration ein Minimum erreicht und dann in beide Richtungen ansteigt (siehe *Abbildung 12*).



**Abbildung 12.** U-Kurve zwischen Cholesterin und Gesamtmortalität. Altersbereinigtes Risiko in Zusammenhang mit 18 Kategorien des Gesamtcholesterins (Männer und Frauen) – Daten aus der prospektiven Studie von Yi et al.<sup>194</sup>

Anhand des Cholesterin-Paradoxons kann die Validität der Lipidhypothese und der Empfehlungen der Leitlinien systematisch angezweifelt werden. Wenn Serumlipide und Sterberisiko tatsächlich in einem kausalen Zusammenhang stehen, warum scheinen multiple Studien eine inverse Beziehung nachzuweisen?

*Argument: Das Cholesterin-Paradoxon bzw. U-förmige Mortalitätskurven beweisen, dass Individuen mit niedrigen Cholesterinspiegeln ein höheres Mortalitätsrisiko aufweisen.*

### **6.2.1 Hintergründe und Erklärungsansätze**

Ein wichtiger Ausgangspunkt ist die Aussagekraft von Beobachtungsstudien, in denen das Cholesterin-Paradoxon beobachtet wird. In epidemiologischen Studien geht es um die Ermittlung von Zusammenhängen zwischen Expositionen und gesundheitlichen Ereignissen in einer definierten Studienpopulation. Obwohl solche Assoziationen potenziell auf kausale Zusammenhänge hinweisen können, sind sie per se nicht ausreichend, um eine Kausalität definitiv nachzuweisen. Dies ist auf die oft komplexe Natur der zugrunde liegenden Variablen und der Endpunkte zurückzuführen. Multiple Störfaktoren können sowohl mit der Exposition als auch mit dem beobachteten Endpunkt assoziiert sein, ohne dass ein direkter kausaler Zusammenhang besteht. Obwohl statistische Verfahren zur Kontrolle potenzieller Störfaktoren angewendet werden können, bleibt ein Restrisiko für Verzerrungen bestehen. In der Hierarchie der Evidenz sind epidemiologische Daten daher unterhalb von kontrollierten Experimenten, wie randomisierten klinischen Studien, einzuordnen.<sup>195</sup>

Ist eine gefundene Assoziation jedoch stark, biologisch plausibel und konsistent mit den jeweiligen mechanistischen Gegebenheiten, sowie den Ergebnissen aus streng kontrollierten Interventionsstudien, spricht dies mit hoher Wahrscheinlichkeit für kausale Zusammenhänge.

Während einige wenige epidemiologische Studien paradoxe Zusammenhänge zwischen Cholesterinspiegel und Mortalität aufzeigen, zeigt die Gesamtheit der Studienlage gegenteilige Ergebnisse.<sup>5-7,72</sup> Dutzende, klinische Interventionsstudien zeigen eine dosisabhängige Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse und der Mortalität in Relation zur Lipidsenkung.<sup>5,122,177,179,182</sup> Je intensiver die Therapie, desto signifikanter ist der Effekt.<sup>178</sup> Genetische Mutationen, die zu lebenslang niedrigen

Lipidfraktionen führen, zeigen eine konsistente Reduktion für das Risiko kardiovaskulärer Ereignisse.<sup>169-172</sup>

Paradoxe Phänomene sind nicht nur auf den kardiovaskulären Risikofaktor Cholesterin bzw. der Lipoproteine beschränkt. Studien zeigen ähnliche U-Kurven-Effekte auch in Bezug auf BMI (Obesity paradox),<sup>196</sup> Blutdruck und Hämoglobin A1c (HbA1c).<sup>197</sup> Die Adaption dieser Parameter, entweder durch Modifikation des Lebensstils oder pharmakologischer Intervention ist aber wiederum durchwegs mit einer Reduktion des kardiovaskulären Risikos und der Mortalität assoziiert.<sup>72</sup>

Eine plausible Erklärung für diese Phänomene könnten Effekte wie eine reverse Kausalität sein. Abhängig vom Alter, sowie dem allgemeinen Gesundheits- und Ernährungsstatus sind die gemessenen Cholesterinkonzentrationen signifikanten Schwankungen unterworfen.<sup>7</sup> Zahlreiche katabol wirkende Pathologien, wie etwa Malignome, Infektionen, Erkrankungen der Leber oder Malabsorptionssyndrome sind mit einer Senkung des Plasmacholesterins assoziiert.<sup>198</sup> Bestimmte Krebsarten können Cholesterinkonzentrationen bereits im subklinischen Stadium deutlich reduzieren.<sup>199</sup> Demnach wäre es nicht der Mangel an Cholesterin, der für die Beobachtungen verantwortlich ist, sondern die zugrundeliegende Erkrankung, die sowohl die Cholesterinwerte senkt, als auch das Sterberisiko erhöht. Dies würden auch die U-Kurven der anderen Risikofaktoren erklären, welche im Kontext von zehrenden Erkrankungen ähnlichen katabolen Dynamiken unterworfen wären. Bei einer ausreichend langen Beobachtungsphase wäre demnach zu erwarten, dass Patient\*innen mit sinkenden Cholesterinspiegeln ein signifikant höheres Morbiditätsrisiko aufweisen.

Hinweise dafür kommen unter anderem aus einer Kohorte von 5941 japanisch-amerikanischen Männern im Alter von 45 bis 68 Jahren, die an der Honolulu Herz-Studie teilnahmen. Eine Analyse von Iribarren et al.<sup>200</sup> fand, dass ein abnehmender Gesamtcholesterinspiegel mit einem erhöhten Risiko für Todesfälle durch spezifische Krebsarten (hämatopoetisch, ösophageal und Prostata), sowie Lebererkrankungen assoziiert war. Männer, deren Gesamtcholesterin von einem mittleren Bereich (180-239 mg/dL) auf einen niedrigen Wert (<180 mg/dL) sank, wiesen ein im Vergleich um 30% höheres Mortalitätsrisiko auf (RR=1,30 [95%-KI:

1,06-1,59]). Im Gegensatz dazu zeigte sich bei Männern mit stabil niedrigen TC-Werten kein signifikant erhöhtes Risiko für die Gesamtsterblichkeit.

Eine weitere Arbeit von Schubert et al.<sup>201</sup> untersuchte 63 000 Patient\*innen, die aufgrund eines Herzinfarkts in Schweden hospitalisiert und anschließend in das SWEDEHEART-Register aufgenommen wurden. Die Patient\*innen wurden basierend auf ihrem LDL-C-Ausgangswert in Quartile eingeteilt. Der mittlere LDL-C-Wert lag bei 116 mg/dL. Die Untergruppe mit den höchsten LDL-C-Konzentrationen (>139 mg/dL) wies im Vergleich zur Gruppe mit den niedrigsten Werten ( $\leq 92$  mg/dL) zum Zeitpunkt des Myokardinfarkts ein geringeres Sterberisiko (HR=0,75 [95%-KI: 0,71-0,80]) auf. Das Risiko für einen erneuten Infarkt war in dieser Gruppe jedoch am höchsten (HR=1,16 [95%-KI: 1,07-1,26]).

Das Risiko für Krankenhausaufenthalte aufgrund von Pneumonien (HR=0,54), Hüftfrakturen (HR=0,69), chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (HR=0,40) sowie neue Krebsdiagnosen (HR=0,81) war bei Patient\*innen mit den höchsten LDL-C-Werten, im Vergleich zur niedrigsten Quartile, deutlich reduziert. Eine niedrigere LDL-C-Basis war zudem mit einem höheren Alter assoziiert. Die Autoren folgerten, dass das Paradoxon eher durch die Modifikation von LDL-C im Kontext von Gebrechlichkeit, Komorbiditäten und einem höheren Alter erklärt werden kann.

Berücksichtigt man diese klinischen Merkmale, verschwindet das Paradoxon. In einer retrospektiven Analyse von Budzyński et al.<sup>202</sup> wurden fast 35 000 stationär behandelte Individuen analysiert. Die Zusammenhänge zwischen verschiedenen Lipidparametern und klinischen Endpunkten wie Sterblichkeit oder stationären Aufnahmen wurden sowohl in univariaten als auch multivariaten Analysen untersucht. In der univariaten Analyse zeigte sich ein Cholesterinparadoxon. Patient\*innen mit dem höchsten Gesamtcholesterin und einem LDL-C  $\geq 115$  mg/dL wiesen die niedrigste Sterblichkeit auf. Nach Anpassung an verschiedene klinische Merkmale in einer multivariaten Analyse (z.B. erhöhtes Troponin, neoplastische Erkrankungen, Aufenthaltsdauer, dringliche Aufnahme etc.) verschwand der beobachtete Effekt. Patient\*innen im niedrigsten LDL-C-Quartil wiesen eine nahezu sechsmal höhere Häufigkeit an neoplastischen Erkrankungen auf als jene im höchsten Quartil.

### **6.2.2 Conclusio**

Für Kritiker\*innen der Lipidhypothese dient das Cholesterin-Paradoxon häufig als wichtige Argumentationsgrundlage. Eine genauere Betrachtung der Daten zeigt jedoch, dass vermeintlich paradoxe Zusammenhänge oft durch Störfaktoren wie Gebrechlichkeit, Alter und Komorbiditäten erklärt werden können. Die Gesamtheit der Evidenzlage, bestehend aus zahlreichen epidemiologischen Arbeiten, Interventionsstudien und genetischen Analysen weisen eindeutig auf einen kausalen Zusammenhang zwischen LDL-C bzw. ApoB-haltigen Lipoproteinen und dem kardiovaskulären Risiko hin. [5-7,72](#)

### 6.3 Gesundheitsrisiken bei niedrigem Cholesterin

Cholesterin ist ein fundamentaler Strukturbaustein jeder menschlichen Zelle und elementar an einer Vielzahl von physiologischen Funktionen beteiligt. Neben der Synthese von Steroidhormonen, Vitamin-D und Gallensäuren ist Cholesterin auch ein Hauptbestandteil der axonalen Myelinscheiden und spielt eine integrale Rolle bei der Funktion der Blut-Hirn-Schranke.<sup>7,82,203</sup> Obwohl es nur etwa 2% der Körpermasse ausmacht, enthält das Gehirn etwa 20-25% der gesamten Cholesterinmenge.<sup>203</sup>

Mit der Einführung von hochwirksamen Statinen und PCSK9-Inhibitoren ist es mittlerweile möglich, den Cholesterinspiegel dauerhaft auf äußerst niedrige Werte (unter 30 mg/dL) zu senken.<sup>7,72</sup> Das Erreichen niedriger LDL-C-Konzentrationen kann die Progression der Atherosklerose nicht nur verlangsamen oder stoppen, sondern in manchen Patient\*innen sogar reversieren.<sup>186,187</sup> In Metaanalysen zeigt sich, dass Patient\*innen mit bereits niedriger LDL-C Basis (<70 mg/dL) von einer zusätzlichen Senkung durchaus profitieren können.<sup>191</sup>

Der Serumcholesterinkonzentration wird in der Literatur der Lipidskeptiker\*innen oft eine sehr hohe Bedeutung zugesprochen.<sup>24-46</sup> Eine Senkung wird als Fehler betrachtet, welcher mit teils drastischen kognitiven, endokrinologischen und metabolischen Nebenwirkungen einhergehen kann. Speziell sehr niedrige Cholesterinkonzentrationen von bis zu unter 30 mg/dL werden dabei als besonders problematisch angesehen.

*Argument: Niedrige bzw. sehr niedrige LDL-Cholesterinkonzentrationen sind gefährlich und führen vor allem zu kognitiven Nebenwirkungen.*

### 6.3.1 Genetische Mutationen mit sehr niedrigem LDL-C

Verschiedene genetische Mutationen können zu sehr niedrigen Konzentrationen von zirkulierendem Cholesterin und Lipoproteinen führen (siehe *Abbildung 13*). Viele dieser Mutationen und die korrespondierenden Erkrankungen sind jedoch mit teils schwerwiegenden Eingriffen in den Lipidstoffwechsel assoziiert. Diese gehen meist über eine einfache Senkung der Lipoproteinkonzentration hinaus und beinhalten je nach zugrundeliegender Pathophysiologie teils schwerwiegende Mängel an Nährstoffen oder Störungen grundlegender Stoffwechselabläufe.<sup>204</sup>

	LDL-C level		
I. PCSK9 loss of function mutations <i>PCSK9</i>	Varies, can reach as low as 14mg/dL	Healthy Lower rates of cardiovascular events	No comorbidities
II. Abetalipoproteinemia <i>MTP</i>	Undetectable	No study to investigate potential cardiovascular benefit among affected individuals	Lipid soluble vitamins (A, D, E, K) deficiency Severe neurological manifestations
III. Familial hypobetalipoproteinemia <i>ApoB</i>	Usually 20–50mg/dL	Reduced arterial wall stiffness	Hepatic steatosis and subsequent liver cirrhosis
IV. Familial combined hypolipidemia <i>ANGPTL3</i>	Varies, can reach as low as 27mg/dL	Healthy Lower rates of cardiovascular events	No comorbidities
V. Chylomicron retention disease <i>SAR1B</i>	Varies, can reach as low as 20mg/dL	No study to investigate potential cardiovascular benefit among affected individuals	Steatorrhea Decreased bone density Demyelinating sensory neuropathy
VI. Smith-Lemli-Opitz syndrome <i>7DHC reductase</i>	Varies, can reach as low as 20mg/dL	No study to investigate potential cardiovascular benefit among affected individuals	Growth restriction, intellectual disability, distinctive facial features, cardiac defects

*To date, affected individuals with any of these conditions have shown not known comorbidity associated to very low LDL-C per se. No higher rates of diabetes mellitus or hemorrhagic stroke have been observed among affected individuals*

**Abbildung 13.** 7 genetische Polymorphismen/Erkrankungen, die mit LDL-C-Konzentrationen von unter 30 mg/dL einhergehen können - sowie deren potenziell protektiven Eigenschaften und Komorbiditäten. Die Komorbiditäten sind üblicherweise nicht mit niedrigen LDL-C-Konzentrationen assoziiert.<sup>204</sup>

Mutationen im PCSK9-kodierenden Gen mit subsequenten Funktionsverlust sind mit einer signifikanten Reduktion von LDL-C und des kardiovaskulären Risikos assoziiert.<sup>148</sup> In Extremfällen können Träger\*innen bestimmter Varianten (z.B. C679X) LDL-C-Konzentrationen von unter 15 mg/dL erreichen. Die Betroffenen präsentieren sich üblicherweise als gesund, fruchtbar und ohne Anzeichen neurokognitiver Beeinträchtigungen.<sup>205,206</sup> Einige Daten weisen jedoch auf einen möglichen Einfluss von PCSK9-Mutationen auf den Glukosemetabolismus hin. Eine Studie von Ference et al.<sup>207</sup> zeigt eine 11%ige Erhöhung des Diabetes-Risikos pro 10 mg/dL LDL-C-Senkung (OR=1,11 [95%-KI: 1,04-1,19]). Trotz dieses potenziell pleiotropen Effekts überwiegen die protektiven Eigenschaften der Mutation deutlich. Eine Analyse von Bonnefond et al.<sup>208</sup> mit fast 6000 Teilnehmer\*innen zeigte hingegen keine Assoziation zwischen der häufigsten PCSK9-Mutationsvariante (p.R46L) und einer Störung des Glukosemetabolismus.

Die familiäre kombinierte Hypolipidämie ist eine vererbte Fettstoffwechselstörung die durch niedrige Konzentrationen von LDL-C, HDL-C, TGs, ApoB und ApoA1 gekennzeichnet ist.<sup>209</sup> Die Mutation betrifft die Funktion des Angiopoetin-ähnlichen Proteins 3 (ANGPTL3), welches unter anderem als Inhibitor der Lipoproteinlipase agiert. Demnach kommt es bei einem Funktionsausfall zu einer vermehrten Spaltungsaktivität. Homozygote Träger\*innen können LDL-C-Konzentrationen von unter 20 mg/dL erreichen.<sup>209</sup> Heterozygote Träger\*innen zeigen im Vergleich zu Personen ohne Mutation eine im Schnitt 12%ige LDL-C-Reduktion. Dies korrespondiert mit einem deutlich reduzierten Risiko für koronare Herzerkrankungen (OR=0,66 [95%-KI: 0,44-0,98]; p=0,04).<sup>210</sup>

Patient\*innen mit familiärer kombinierter Hypolipidämie, zeigen im Vergleich zu Kontrollgruppen keine signifikanten Komorbiditäten wie Fettleber oder DM. Dies inkludiert auch Individuen mit homozygoten Varianten und sehr niedrigen Konzentrationen an zirkulierenden Lipoproteinen.<sup>209,210</sup>

### 6.3.2 Interventionsstudien & sehr niedriges LDL-C

Eine Vielzahl klinischer Interventionsstudien erzielten im Verlauf sehr niedrige LDL-C-Konzentrationen. In der IMPROVE-IT Studie<sup>123</sup> (Ezetimib+Simvastatin) erreichten 6,4% (n=971) einen LDL-C von unter 30 mg/dL. In einer präspezifizierten Analyse zeigte die Gruppe mit LDL-C-Werten von unter 30 mg/dL ein vergleichbares Sicherheitsprofil wie die Gruppen mit höheren Konzentrationen.<sup>211</sup> Bei keinem der vordefinierten Sicherheitsendpunkte zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied: Myopathie, Leberenzym erhöhungen, Ereignisse der Gallenblase, neurokognitive Ereignisse, hämorrhagischer Schlaganfall, Herzinsuffizienz mit Hospitalisierung, Ereignisse in Verbindung mit Malignomen, kataraktspezifische Ereignisse und nicht-kardiovaskulärer Tod.<sup>211</sup>

PCSK9-Inhibitoren sind äußerst potente Lipidsenker, die vor allem als Add-on auf eine vorliegende Statintherapie zu sehr niedrigen Cholesterinkonzentrationen führen. In der FOURIER Studie<sup>126</sup> erreichten nach 4 Wochen etwa 10% der Teilnehmer\*innen einen LDL-C von unter 19 mg/dL. Nahezu ein Drittel der Teilnehmer\*innen wiesen LDL-C-Konzentrationen im Bereich von 19–50 mg/dL auf. An den Extremen erreichten Personen sogar Werte von unter 7,7 mg/dL. In einer sekundären Analyse wurden 5 Gruppen mit unterschiedlichen LDL-C-Konzentrationen (<20 mg/dL, 20-50 mg/dL, 50-70 mg/dL, 70-100 mg/dL, ≥100 mg/dL) anhand ihres Sicherheitsprofils bewertet.<sup>212</sup> Schwere Nebenwirkungen (~23-24%) und Therapieabbrüche aufgrund von Nebenwirkungen (~3-4%) zeigten in allen Gruppen eine fast idente Inzidenz. Es wurde keine inverse Assoziation zwischen dem erreichten LDL-Cholesterin und den vordefinierten Sicherheitsendpunkten (erhöhten Leberenzymen, erhöhter CK, neurokognitiven Ereignissen, neu diagnostizierter DM, kataraktspezifische Ereignisse, Ereignisse in Verbindung mit Malignomen, hämorrhagischer Schlaganfall oder nicht-kardiovaskulären Todesfälle) beobachtet.<sup>212</sup> Quer durch alle Gruppen zeigten die Inzidenzen dieser Endpunkte eine Abweichung um maximal einen Prozentpunkt. Konkordante Ergebnisse wurden in der FOURIER- und FOURIER-OLE-Kohorte mit einer maximalen Nachbeobachtungszeit von bis zu 8,6 Jahren beobachtet.<sup>126,213</sup>

In einer gepoolten Analyse von 14 klinischen Alirocumab-Studien<sup>214</sup> mit 5200 Studienteilnehmer\*innen zeigten Personen mit einem LDL-C von <25 mg/dL eine deutlich erhöhte Rate an Katarakten (HR=3,40 [95%-KI: 1,58-7,35]). Eine Einschränkung dieser Analyse besteht jedoch darin, dass Vergleiche zwischen post-randomisierten Untergruppen durchgeführt wurden, deren niedrige LDL-C-Werte durch patientenspezifische Merkmale beeinflusst sein könnten. Die Zunahme könnte demnach auch auf eine Konfundierung hinweisen. In der größten ihrer Art, der ODYSSEY-Studie,<sup>127</sup> zeigten sich zwischen der Alirocumab- und Kontrollgruppe keine signifikanten Unterschiede in der Inzidenz von Katarakten oder anderen, schweren Nebenwirkungen. Eine Ausnahme war eine lokale Reaktion an der Injektionsstelle, die bei der Interventionsgruppe fast doppelt so oft auftrat wie in der Placebogruppe (p<0,001).

Etwaige Bedenken, dass sehr niedrige Cholesterinkonzentrationen zentrale Stoffwechselfunktionen wie Hormonproduktion und den Transport fettlöslicher Vitamine beeinträchtigen, waren unbegründet. Alirocumab zeigte keine klinisch relevanten Effekte auf den Cortisol- oder Gonadenhormonspiegel. Testosteron-, LH- und FSH-Werte blieben im Vergleich zur Placebo-Gruppe praktisch unverändert.<sup>214</sup> Es zeigte sich auch kein signifikanter Abfall der fettlöslichen Vitamine A, D und K.<sup>214</sup>

### **6.3.3 Niedriges LDL-C und kognitiver Verfall**

Zahlreiche Anekdoten, Fallberichte und Beobachtungsstudien deuten auf einen möglichen negativen Einfluss der LDL-C-Senkung auf kognitive Funktionen hin.<sup>203</sup> Das Verständnis der genauen Regulationsmechanismen und Einflussfaktoren des zerebralen Cholesterinstoffwechsels ist bislang unvollständig. Obwohl die Serum-Cholesterinkonzentration nur einen begrenzten Einfluss auf den Cholesterinspiegel im Gehirn ausübt, können Therapien wie Statine und PCSK9-Inhibitoren dennoch messbare Auswirkungen auf den zerebralen Lipidstoffwechsel haben.<sup>215,216</sup>

Eine systematische Übersichtsarbeit und Meta-Analyse von 25 klinischen Studien (Statin vs. Kontrollgruppe) mit etwas über 46 000 Teilnehmer\*innen fand keinen Unterschied in der Häufigkeit von kognitiven Beeinträchtigungen unter Statintherapie (SMD=0,01 [95%-KI: 0,01-0,03]; p=0,42).<sup>217</sup> Auch bei älteren Patient\*innen (≥60 Jahre) konnte kein negativer Effekt auf die Inzidenz von Demenz

oder eine Verschlechterung der allgemeinen und spezifischen kognitiven Fähigkeiten nachgewiesen werden.<sup>218</sup>

Sicherheitsdaten bezüglich der kognitiven Effekte von PCSK9 Inhibitoren kommen unter anderem aus Untergruppen des FOURIER-Kollektivs. Bei einer medianen Nachbeobachtung von 19 Monaten fand die EBBINGHAUS-Studie<sup>219</sup> (Subgruppenanalyse der FOURIER Studie) keinen Unterschied in der kognitiven Leistung zwischen der Evolocumab/Statin-Gruppe und der Statin-Kontrollgruppe. Der primäre Endpunkt, ein Index der räumlichen Arbeitsgedächtnisstrategie und Exekutivfunktion, erfüllte das Kriterium der Nicht-Unterlegenheit ( $p < 0,001$ ). Es gab keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Arbeitsgedächtnis, episodischen Gedächtnis oder der psychomotorischen Geschwindigkeit. Langzeitdaten kommen aus der Verlängerungsstudie FOURIER-OLE. Eine siebenjährige Therapie mit Evolocumab und Statinen, die zu dauerhaft niedrigen LDL-C-Werten von 34 mg/dL im Median führte, zeigte keine negativen Auswirkungen auf die kognitive Leistung.<sup>220</sup> Unter Alirocumab-Therapie zeigt sich selbst bei LDL-C-Werten von unter 15 mg/dL keine Zunahme der Inzidenz neurokognitiver Nebenwirkungen/Defizite.<sup>214</sup>

Einige epidemiologische Studien und Fallberichte deuten auf einen möglichen Zusammenhang zwischen der Senkung des Cholesterins und kognitiven Beeinträchtigungen hin.<sup>203</sup> Unter kontrollierten Bedingungen konnten jedoch keine negativen Auswirkungen auf kognitive Funktionen nachgewiesen werden.<sup>203,214,217-220</sup>

#### **6.3.4 Niedriges LDL-C und Schlaganfallrisiko**

Ischämische Schlaganfälle sind pathogenetisch heterogene Erkrankungen, da sie durch verschiedene Mechanismen wie Mikroangiopathie, Atheroembolien, paradoxen Embolien und Kardioembolien verursacht werden können. Eine Senkung von LDL-C mittels Statine, Ezetimib oder PCSK9-Inhibitoren ist mit einer signifikanten Reduktion des atherosklerotisch bedingten Schlaganfall-Risikos assoziiert.<sup>122,123,221</sup>

Im Gegensatz dazu deuten einzelne epidemiologische Studien, aber auch Metaanalysen, auf eine inverse Korrelation zwischen niedrigen LDL-C-Konzentrationen und einem erhöhten Risiko für hämorrhagische Schlaganfälle hin.<sup>222-224</sup> In hochqualitativen Interventionsstudien wieder dieser Trend jedoch nicht bestätigt. Selbst bei sehr niedrigen LDL-C-Konzentrationen von unter 30mg/dL zeigt sich kein erhöhtes Risiko für hämorrhagische Schlaganfälle.<sup>122,123,126,127,177</sup>

In der SPARCL-Studie<sup>225</sup> wurden 4731 Patient\*innen nach einem überlebten Schlaganfall oder einer transitorisch ischämischen Attacke (TIA), sowie LDL-C-Konzentrationen zwischen 100 und 190 mg/dL, in zwei Gruppen (Atorvastatin vs. Placebo) eingeteilt. Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 4,9 Jahren zeigte sich in der Statingruppe eine 16%ige Risikoreduktion für einen erneuten tödlichen oder nicht-tödlichen Schlaganfall (HR=0,84 [95%-KI: 0,71-0,99]; p=0,03). Der Unterschied zeigte sich jedoch nur anhand von ischämischen Schlaganfällen. In der Atorvastatin-Gruppe zeigten sich 55 hämorrhagische Schlaganfälle, während in der Placebogruppe nur 33 solcher Ereignisse auftraten (HR=1,66; p=0,02). Eine Follow-up-Studie von Goldstein et al.<sup>226</sup> versuchte die verschiedenen Einflussfaktoren, die mit diesem erhöhten Risiko einhergingen, zu identifizieren. Patient\*innen, die im Vorfeld bereits einen hämorrhagischen Schlaganfall erlitten haben, hatten ein fast 6-fach höheres Risiko für ein erneutes Ereignis (HR=5,65 [95%-KI: 2,82–11,30]; p<0,001). Weitere Faktoren waren männliches Geschlecht (HR=1,79; p=0,01), zunehmendes Alter (HR=1,42 pro 10 Jahre; p<0,001) und vor allem eine Hypertonie Grad 2 (HR=6,19; p=0,01). Weder die LDL-C-Ausgangskonzentration noch der zuletzt gemessene Wert vor dem Ereignis zeigten einen statistisch signifikanten Einfluss auf das hämorrhagische Schlaganfallrisiko (p=0,77).

Eine Metaanalyse von Banach et al.<sup>227</sup> untersuchte die Beziehung zwischen LDL-C und verschiedenen Schlaganfalltypen anhand von 11 Kohortenstudien (n=355 591) und 18 randomisierten, kontrollierten Studien (n=165 988). Die pharmakologische Senkung der Lipidwerte führte bei Personen mit LDL-C-Werten unter 70 mg/dL zu einer signifikanten Verringerung des Risikos für alle Schlaganfalltypen (RR=0,88 [95%-KI: 0,80-0,96]). Unabhängig von den erreichten LDL-C-Werten und der Art der Senkung wurde trotz positiver Trends kein statistisch signifikant erhöhtes Risiko für hämorrhagische Schlaganfälle festgestellt.

In einer Stellungnahme fasst die American Heart Association (AHA)<sup>203</sup> die aktuelle Datenlage wie folgt zusammen: Das Risiko eines hämorrhagischen Schlaganfalls durch Statintherapie bei Patient\*innen ohne zerebrovaskuläre Vorerkrankungen ist gering und statistisch nicht signifikant. Auch PCSK9-Inhibitoren und Ezetimib erhöhen das Blutungsrisiko nicht. Es gibt keine Hinweise darauf, dass sehr niedrige LDL-C-Werte das Risiko für hämorrhagische Schlaganfälle steigern. Niedrigere LDL-C-Werte korrelieren mit einem reduzierten Risiko für Schlaganfälle insgesamt, insbesondere ischämische Schlaganfälle. Bedenken hinsichtlich eines erhöhten Blutungsrisikos sollten daher keine Kontraindikation für die Senkung des LDL-C auf die empfohlenen Zielwerte darstellen. Für Patient\*innen mit einer Vorgeschichte von hämorrhagischen Schlaganfällen sind die vorliegenden Daten begrenzt. PCSK9-Inhibitoren wurden in dieser Untergruppe noch nicht ausreichend untersucht.

### **6.3.5 Conclusio**

Die Datenlage legt nahe, dass eine Senkung des LDL-C, auch auf sehr niedrige Konzentrationen, kardiovaskuläre Vorteile bietet, ohne das Risiko schwerwiegender Nebenwirkungen signifikant zu erhöhen.

Genetische Variationen und pharmakologische Interventionsstudien liefern fundierte Einblicke in das Sicherheitsprofil. Sogar im Kontext einer sehr aggressiven Lipidsenkung auf sehr niedrige LDL-C-Werte zeigt sich kein Hinweis auf kognitive Beeinträchtigungen. Die vorliegende Evidenz bezüglich einer höheren Inzidenz hämorrhagischer Schlaganfälle ist uneinheitlich und sollte keine grundsätzliche Kontraindikation für eine intensive Lipidsenkung darstellen. Die LDL-C-Reduktion, auch auf sehr niedrige Werte, bleibt somit ein wirksamer und sicherer Ansatz zur Prävention atherosklerotischer Erkrankungen.

## 6.4 LDL-Größe und Atherosklerose

Ein weiteres Argument von Lipidskeptiker\*innen besagt, dass erhöhte LDL-C bzw. LDL-P-Konzentrationen unbedenklich seien, solange diese nicht dem Subtyp „klein und dicht“ zuzuordnen sind.<sup>24-46</sup> Große LDL-Partikel werden als weniger schädlich und somit als kein ernstzunehmender Risikofaktor angesehen.

*Argument:* Die Größe bzw. Dichte der LDL-Partikel ist ein wichtiger Faktor in deren Atherogenität. Große Partikel sind aus kardiovaskulärer Sicht unproblematisch.

### 6.4.1 Partikelgröße und kardiovaskuläres Risiko

LDL-Partikel machen unter physiologischen Umständen über 90% des der ApoB-haltigen Lipoproteine aus und fungieren als Hauptträger des Cholesterins im Blutkreislauf.<sup>228</sup> Die Partikel sind in ihrer Größe und Dichte heterogen und zeigen ein Spektrum, das üblicherweise in vier Unterklassen eingeteilt wird:<sup>6</sup>

- LDL-I (1,019-1,023 g/mL) oder „große LDL“
- LDL-II (1,023-1,034 g/mL) oder „LDL mittlerer Größe und Dichte“
- LDL-III (1,034-1,044 g/mL) oder „kleine, dichte LDL“
- LDL-IV (1,044-1,063 g/mL) oder „sehr kleine, sehr dichte LDL“

Sowohl genetische Prädisposition als auch diverse Erkrankungen und Lebensstil, beeinflussen die Dynamik der LDL-Synthese aus VLDL und damit auch die durchschnittliche Dichte der zirkulierenden Partikel. Mit steigendem TG-Spiegel (z.B. bei progressiver Insulinresistenz) verschiebt sich das Profil von einer Dominanz großer Partikel hin zu vermehrt kleinen, dichten LDL.<sup>6</sup>

Die Unterklassen zeigen teils deutliche Unterschiede in ihren physiochemischen und funktionellen Eigenschaften.<sup>6</sup> Viele dieser Eigenschaften sind mit dem Prozess der Atherogenese assoziiert. Das Argument ist demnach biologisch plausibel. Kleine, dichte Partikel zeigen eine höhere Tendenz, das Endothel zu durchqueren. Weiters ist ihre relative Bindungsaffinität zu den subendothelialen Proteoglykanen erhöht. Kleine Partikel sind anfälliger für oxidative Prozesse. Sie zeigen auch ein geringeres Maß an LDL-R-Clearance und sind dadurch tendenziell länger in Zirkulation. Die ApoB-Einheit kleinerer Partikel ist anfälliger für Glykolyse.<sup>6</sup>

Zahlreiche Querschnittsstudien, prospektive Beobachtungsstudien, sowie Daten aus klinischen Interventionsstudien zeigen eine signifikante Assoziation zwischen kleinen, dichten LDL-Partikeln und einem erhöhten kardiovaskulären Risiko.<sup>229-232</sup>

Ein wichtiger Kritikpunkt betrifft jedoch die Methode zur Messung der Partikelgröße. Viele, vor allem ältere Studien benutzten die Gradienten-Gelelektrophorese, um die relative Verteilung der Partikelgrößen in Serumproben zu eruieren.<sup>229-232</sup> Diese Methode misst jedoch nur die durchschnittliche bzw. vorherrschende Partikelgröße und kann nicht direkt zwischen der Anzahl kleiner und großer LDL-Partikel unterscheiden.<sup>231</sup> Eine niedrige LDL-Partikelgröße muss in diesem Kontext jedoch nicht unbedingt auf eine höhere Anzahl kleiner LDL-Partikel hinweisen. Es kann auch eine geringere Anzahl großer LDL-Partikel reflektieren. Kleine Partikel tragen im Durchschnitt weniger Cholesterin. Zwei Personen mit demselben LDL-C-Wert können folglich eine unterschiedliche Anzahl an ApoB-Partikeln mit verschiedenen Partikelgrößen aufweisen.

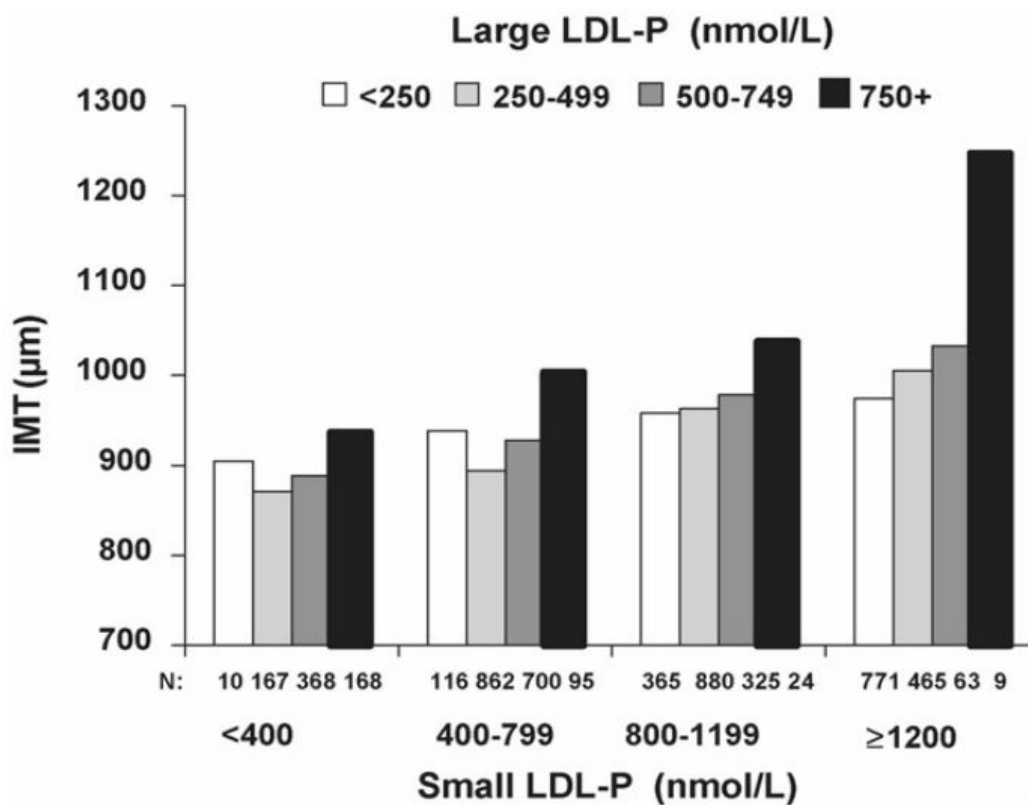
Weiters kann die Präsenz von vielen kleinen LDL-Partikeln an sich auf eine mögliche Konfundierung hinweisen. Wie bereits erwähnt korreliert die LDL-Synthese bzw. die Partikelgröße maßgeblich mit der Triglyceridkonzentration.<sup>6</sup> Erkrankungen wie etwa Adipositas oder Diabetes Mellitus sind mit dem Auftreten von Hypertriglyceridämien assoziiert. Patient\*innen mit kleineren LDL-Partikeln zeigen zudem im Schnitt niedrigere HDL-C-Werte.<sup>231</sup>

Bleibt die Assoziation zwischen Partikelgröße und dem kardiovaskulären Risiko bestehen, wenn Partikelanzahl und potenzielle Störfaktoren in der statistischen Analyse berücksichtigt werden? Mit der NMR-Spektroskopie kann sowohl die Größe der Partikel als auch deren Anzahl ermittelt werden.<sup>232</sup>

Mora et al.<sup>233</sup> (n=5538) untersuchte die Beziehung zwischen verschiedenen LDL-Partikel-Unterklassen und subklinischer Atherosklerose gemessen an der IMD der Karotis. Die Partikelmessung erfolgte dabei mittels NMR-Spektroskopie. Die Konzentrationen von kleinen und großen LDL-Partikeln zeigte eine inverse Korrelation ( $r=-0,63$ ;  $p<0,0001$ ). Nachdem relevante Risikofaktoren (v.a. Diabetes und BMI) und die jeweiligen Unterklassen statistisch berücksichtigt wurden, erwiesen sich sowohl kleine als auch große LDL-Partikel in ähnlichem Maße

atherogen (+36,6  $\mu\text{m}$  bzw. +52,2  $\mu\text{m}$  IMD pro 1 SD; beide  $p < 0,001$ ). Der Unterschied zwischen den Unterklassen erreichte keine statistische Signifikanz ( $p = 0,10$ ).

Um den Zusammenhang zwischen großen LDL-Partikeln und der IMD klarer herauszustellen, wurden die Teilnehmer\*innen nach der Konzentration kleiner LDL-Partikel in Gruppen eingeteilt. In einem Vergleich zeigte sich, dass höhere Konzentrationen großer LDL-Partikel in jeder Kategorie signifikant mit einer Zunahme der IMD verbunden waren (siehe *Abbildung 14*).



**Abbildung 14.** Die durchschnittliche Intima-Media-Dicke in Abhängigkeit von steigenden Konzentrationen großer und kleiner LDL-Partikel <sup>233</sup>

Eine Arbeit von Parish et al.<sup>234</sup> untersuchte die Assoziationen zwischen verschiedenen Lipid- bzw. Lipoproteinmarkern und dem Risiko für vaskuläre Ereignisse bei Hochrisikopatient\*innen. Die Studie basiert auf den Daten der HPS-Studie, einem großen RCT bei dem 20 000 Teilnehmer\*innen über einen Zeitraum von 5,3 Jahren entweder Simvastatin oder ein Placebo erhielten.

In der Nachbeobachtungsphase von median 5,3 Jahren traten über 5000 vaskuläre Ereignisse auf. Während LDL-C, non-HDL-C, ApoB und LDL-P ähnliche Risikoquotienten für schwere koronare Verschlussereignisse zeigten (HRs zwischen 1,22 und 1,25), bot die Größenverteilung der LDL-Partikel keinen zusätzlichen prädiktiven Wert, sofern die Anzahl der Partikel und Risikofaktoren berücksichtigt werden.

Das Fibrat Gemfibrozil führt zu einer erhöhten Aktivität der Lipoproteinlipase, senkt Triglyceride, VLDL, LDL und erhöht das HDL-C.<sup>235</sup> Eine Analyse der VA-HIT-Studie untersuchte die Wirkung von Gemfibrozil auf LDL- und HDL-Partikelunterklassen.<sup>235</sup> Im Fall-Kontroll-Design wurden 364 Männer einbezogen, welche während der etwa 5-jährigen Nachbeobachtungszeit ein erneutes koronares Ereignis erlitten haben. Die Kontrollgruppe bestand aus 679 Personen. Gemfibrozil führte zu einer signifikanten Vergrößerung der LDL-Partikel (+36%) und einer Reduktion kleiner LDL-Partikel (-20%). Weder LDL- ( $p=0,57$ ) noch HDL-Partikelgrößen ( $p=0,15$ ) korrelierten signifikant mit koronaren Ereignissen. Die Anzahl der Partikel (LDL-P) war wiederum klar mit einem erhöhten Risiko assoziiert (OR=1,28 pro SD (350 nmol/L) [95%-KI: 1,12-1,47];  $p=0,0003$ ).

In Studien mit multivariaten, bereinigten Analysen verliert die relative Atherogenität der kleinen LDL-Partikel üblicherweise an Effekt und/oder statistischer Signifikanz.

Evidenz für die Atherogenität großer LDL-Partikel kommt auch aus der Genetik. Patient\*innen mit FH zeigen, verglichen mit einer Kontrollgruppe, deutlich erhöhte Konzentrationen an signifikant größeren LDL-Partikeln.<sup>236</sup> Diese Individuen zeigen unbehandelt und je nach Ausmaß der Erkrankung ein enorm hohes Lebenszeitrisko für kardiovaskuläre Erkrankungen und Mortalität.<sup>160-164</sup>

Kleine und große LDL-Partikel zeigen pro Einheit einen ähnlich großen atherogenen Effekt.<sup>228,233-235</sup> Eine mögliche Erklärung ist der spezifische Cholesteringehalt. Je mehr Cholesterin ein Partikel enthält, desto größer ist die Menge, die im Subendothelium abgelagert wird. Obwohl kleine, dichte LDL-Partikel aufgrund ihrer Größe und Eigenschaften leichter in der subendothelialen Matrix eingeschlossen werden, enthalten sie im Vergleich zu größeren LDL-Partikeln absolut gesehen weniger Cholesterin. Die Gesamtanzahl der ApoB-haltigen Lipoproteine im Blutkreislauf ist demnach der überlegene Marker für die atherogene Last und das kardiovaskuläre Risiko.<sup>228</sup>

#### **6.4.2 Conclusio**

Obwohl einige Studien auf eine Assoziation hinweisen, ist die Größe der LDL-Partikel an sich vermutlich kein unabhängiger Indikator für das kardiovaskuläre Risiko. Das Vorhandensein kleiner, dichter Partikel ist eng mit metabolischen Komorbiditäten assoziiert. Nach Adjustierung an potenzielle Confounder scheint die absolute Anzahl der LDL-Partikel der überlegene Prädiktor zu sein. Dies ist, zumindest im Prinzip, auf die unterschiedliche Cholesterinmenge in den jeweiligen Partikeln zurückzuführen. Kleine Partikel weisen vermehrt proatherogene Eigenschaften auf, transportieren jedoch absolut gesehen weniger Cholesterin.

Es ist jedoch wichtig, diese Schlussfolgerung mit Vorsicht zu betrachten, da zukünftige Forschungsergebnisse weitere Klarheit über den spezifischen Einfluss der LDL-Partikelgröße bringen könnten.

## 6.5 Gesättigte Fettsäuren und kardiovaskuläres Risiko

Gesättigte Fettsäuren sind Monocarbonsäuren, die ausschließlich aus C-C-Einfachbindungen aufgebaut sind. Basierend auf der Länge der jeweiligen Kohlenstoffkette werden die Moleküle in kurz- (4C-6C), mittel- (8C-12C), lang- (14C-20C) und sehr langkettige ( $\geq 22$ C) Fettsäuren eingeteilt.<sup>237</sup> Die Länge der Kette korreliert mit dem Schmelzpunkt. Gesättigte Fette sind bei Raumtemperatur üblicherweise fest. Eine weitere Klassifikation erfolgt anhand des Vorhandenseins von Methylverzweigungen.<sup>237</sup> Gesättigte Fettsäuren finden sich in verschiedenen Anteilen vorwiegend in tierischen Lebensmitteln (siehe *Tabelle 4*).

Abkürzung	Bezeichnung	Hauptnahrungsquelle
4:0	Buttersäure	Milchprodukte
6:0	Capronsäure	Milchprodukte
8:0	Caprylsäure	Milchprodukte, Kokos und Palmkernöle
10:0	Caprinsäure	Milchprodukte
12:0	Laurinsäure	Kokosmilch und Öl
14:0	Myristinsäure	Milchprodukte
15:0	Pentadecansäure	Fleisch, Milchprodukte, Öle
16:0	Palmitinsäure	Fleisch, Milchprodukte, Palmöl
17:0	Heptadecansäure	Fleisch, Milchprodukte
18:0	Stearinsäure	Milchprodukte, Fleisch, Schokolade

**Tabelle 4.** Natürlich vorkommende, gesättigte Fettsäuren – aufsteigend sortiert nach chemischer Klassifikation (Anzahl der Kohlenstoffatome : Anzahl der Doppelbindungen). Übernommen von Astrup et. al.<sup>237</sup>

Aufgrund der Assoziation mit LDL-C und dem kardiovaskulären Risiko empfehlen die aktuellen ESC/EAS-Leitlinien im Kontext einer Hypercholesterinämie, den Anteil gesättigter Fettsäuren auf unter 7% der Gesamtenergieaufnahme zu senken. In Bezug auf Nahrungsfette sollten SFAs, wo möglich, durch MUFAs und PUFAs ausgetauscht werden.<sup>7,72</sup>

Gegenstimmen kommen jedoch von Seiten der Lipidskeptiker\*innen. Eine häufige Behauptung lautet, dass der Zusammenhang zwischen gesättigten Fettsäuren und kardiovaskulären Erkrankungen nicht ausreichend bewiesen sei.<sup>24-46</sup> Sie berufen sich unter anderem auf die Ergebnisse einiger Studien, die diesen Zusammenhang nicht nachweisen konnten.<sup>237,238</sup>

*Argument: Es besteht kein nachweisbarer Zusammenhang zwischen gesättigten Fettsäuren, ApoB-haltigen Lipoproteinen und dem kardiovaskulären Risiko.*

### 6.5.1 Gesättigte Fettsäuren und LDL-C

Der Effekt gesättigter Fettsäuren auf das Plasmacholesterin bzw. Apolipoprotein-B ist durch zahlreiche Studien belegt. Bereits in den 50er Jahren zeigte Ancels Keys in seiner 7 Länder Studie<sup>151</sup> erstmals eine starke Assoziation zwischen dem Anteil gesättigter Fettsäuren in der Nahrung und dem Gesamtcholesterin in 16 Kohorten junger Männer. Epidemiologische Studien können wertvolle Erkenntnisse liefern, sind jedoch vor allem aus Sicht der Ernährungswissenschaften methodologisch anspruchsvoll. Ernährungsgewohnheiten sind komplex und langzeitigen Schwankungen unterworfen.<sup>239</sup> Robustere Evidenz kommt aus kontrollierten Ernährungsstudien, die durch eine vollständige Kontrolle der Nahrungsaufnahme eine präzisere Erfassung der Auswirkungen spezifischer Nährstoffe auf die Gesundheit ermöglichen.

Eine systematische Übersichtsarbeit mit Regressionsanalyse von Ronald Mensink untersuchte die Auswirkungen von gesättigten Fettsäuren (SFA), einfach ungesättigten Fettsäuren (MUFA), mehrfach ungesättigten Fettsäuren (PUFA) und Kohlenhydraten auf verschiedene Serumlipide und Lipoproteine.<sup>240</sup>

Die Einschlusskriterien beinhalteten streng kontrollierte Ernährungsstudien mit vollständiger Überwachung, eine tägliche Cholesterinaufnahme von unter 100 mg und eine Studiendauer von mindestens 13 Tagen. In den 84 eingeschlossenen Studien (n=2353) zeigte sich eine breite Verteilung der Anteile gesättigter Fettsäuren in der Ernährung (1,6-24,4% der Gesamtenergiemenge). Der isokalorische Austausch von Fettsäuren und Kohlenhydraten bewirkte im Durchschnitt signifikante Veränderungen in den gemessenen Lipidparametern (siehe *Tabelle 5*).

	SFA → PUFA	SFA → MUFA	SFA → Kohlenhydrate
LDL-C	-2,13 mg/dL	-1,62 mg/dL	-1,28 mg/dL
ApoB	-10,2 mg/dL	-7,8 mg/dL	-3,6 mg/dL
Triglyceride	-0,89 mg/dL	-0,35 mg/dL	+0,97 mg/dL
HDL-C	-0,19 mg/dL	-0,08 mg/dL	-0,39 mg/dL
Gesamt-Chol.	-2,5 mg/dL	-1,78 mg/dL	-1,59 mg/dL

**Tabelle 5.** Isokalorischer Austausch von Fettsäuren und Kohlenhydraten: Einfluss auf Lipide.<sup>240</sup>

Zusätzlich wurden die Effekte individueller Fettsäuren untersucht. Myristinsäure (+1,70 mg/dL), Laurinsäure (+0,66 mg/dL) und Palmitinsäure (+1,39 mg/dL) erhöhten das LDL-C signifikant. Die Stearinsäure (C18:0) zeigte keinen Effekt.

Die genauen Mechanismen, also warum SFA das LDL-C erhöhen sind bis dato noch nicht genau geklärt. Primär kommt es zu einer gesteigerten Synthese von VLDL und damit Vorläufern von LDL-Partikeln. Ein weiterer zentraler Punkt scheint jedoch auch die Modulation des LDL-R zu sein. Die Anwesenheit von gesättigten Fettsäuren reduziert unter anderem die Aktivität von Transkriptionsfaktoren (z.B. SREBP) und damit die Expression von LDL-Rezeptoren.<sup>241</sup>

Der vermehrte Konsum von gesättigten Fettsäuren hat neben quantitativen Effekten vermutlich auch einen qualitativen bzw. funktionellen Einfluss auf das LDL-Molekül. In einer Arbeit von Ruuth et al.<sup>242</sup> konsumierten 36 Studienteilnehmer\*innen (Durchschnittsalter  $48 \pm 10$  Jahre, BMI  $30,9 \pm 6,2$  kg/m<sup>2</sup>) 1000 zusätzliche Kilokalorien zu ihrer gewohnten Diät. Diese stammten entweder aus ungesättigten Fetten, gesättigten Fetten oder einfachen Kohlenhydraten. Nach drei Wochen zeigte die SFA-Gruppe im Vergleich zum Ausgangswert eine signifikante Zunahme der proatherogenen Aggregationsneigung von LDL-Partikeln ( $p=0,002$ ). Ungesättigte Fettsäuren waren hingegen mit einer verringerten Bindungsneigung von LDL an Proteoglykane assoziiert.

### 6.5.2 Gesättigte Fettsäuren und kardiovaskuläres Risiko

Zahlreiche prospektive Beobachtungsstudien haben gezeigt, dass eine reduzierte Aufnahme gesättigter Fettsäuren bzw. eine höhere Zufuhr von einfach und mehrfach ungesättigten Fettsäuren mit niedrigeren Raten an kardiovaskulären Erkrankungen und einer geringeren Gesamtmortalität assoziiert ist.<sup>243,244</sup> Strenger kontrollierte Interventionsstudien zeigen einen ähnlichen Trend.

Eine rezente Cochrane Metanalyse<sup>245</sup> untersuchte, ob die Reduktion der Aufnahme gesättigter Fettsäuren, bzw. deren Ersatz durch PUFAS, MUFAS, Kohlenhydrate oder Proteine zu einer Reduktion der Mortalität und der kardiovaskulären Ereignisrate führt. Die Analyse beinhaltet 15 RCTs mit 56 000 Teilnehmer\*innen (46-66 Jahre) und einer Nachbeobachtungsdauer von mindestens 24 Monaten. Das Kollektiv bestand aus Männern und Frauen mit und ohne kardiovaskulären Erkrankungen. Die jeweiligen Studien unterschieden sich teilweise stark in ihrem Interventionsausmaß und reichten von Ernährungsempfehlungen bis hin zur Bereitstellung abgestimmten Menüplänen in speziellen Einrichtungen. Damit war auch die erreichte Reduktion der gesättigten Fettsäuren sehr heterogen.

Im Durchschnitt führte die Reduktion von gesättigten Fettsäuren zu einer 17%igen Verringerung des Risikos für kardiovaskuläre Ereignisse (RR=0,83 [95%-KI: 0,70-0,98]; p=0,03). Die Regressionsanalyse deutete darauf hin, dass umfangreichere Reduktionen mit einer größeren Verringerung des Risikos für kardiovaskuläre Ereignisse einhergehen. Ein Austausch der SFAs durch PUFAs senkte die Häufigkeit kardiovaskulärer Ereignisse im Schnitt um 21% (RR=0,79 [95%-KI: 0%-38%]; p=0,045). Im Bezug auf die Gesamt- und kardiovaskuläre Mortalität ergab sich ein geringer, aber statistisch nicht signifikanter Effekt (RR=0,96 und 0,94; p=0,35 und 0,48).

Die Autor\*innen führten dies unter anderem auf die oft langwierige Pathogenese atherosklerotischer Erkrankungen, sowie die kurzen Nachbeobachtungszeiträume der inkludierten Studien zurück.

In einer Arbeit von Sacks et al.<sup>244</sup> wird auf sogenannte „Kern-Studien“ eingegangen. Auf Grundlage mehrerer Metaanalysen identifizierten die Autor\*innen vier außergewöhnlich hochwertige Interventionsstudien mit einer Laufzeit von mindestens 2 Jahren. Die Studien setzten eine hohe Aufnahme gesättigter und ungesättigter Fettsäuren gegenüber. Transfettsäuren wurden als wesentlicher Bestandteil ausgeschlossen. Die Nahrungsaufnahme in den Interventions- bzw. Kontrollgruppen wurde streng kontrolliert. Die Adhärenz wurde durch objektive Biomarker wie Cholesterin bzw. Blut- oder Gewebespiegel von MUFAs bestätigt. Als Endpunkte wurden Daten zu kardiovaskulären Ereignissen erhoben. Folgende Studien entsprachen den Auswahlkriterien:

1. Wadsworth Hospital and Veterans Administration Study
2. Oslo Diet-Heart Study
3. British Medical Research Council Soybean Oil Study
4. Finnish Mental Hospital Study

Eine Metaanalyse dieser vier Studien ergab, dass eine Reduktion von gesättigten Fettsäuren bzw. der Ersatz durch pflanzliche Öle, die reich an mehrfach ungesättigten Fettsäuren sind, das KHK-Risiko um 29% senkte (RR=0,71 [95%-KI: 0,61-0,83]).<sup>244</sup>

### 6.5.3 Minnesota Coronary Experiment

Eine von Kritiker\*innen oft zitierte Studie, die den Zusammenhang zwischen gesättigten Fettsäuren und kardiovaskulären Ereignissen in Frage stellt, ist das Minnesota Coronary Experiment.<sup>246,247</sup> Es handelt sich um eine von 1968-1973 durchgeführte doppelblinde, randomisierte, kontrollierte Studie.

Ziel der Studie war es, die Auswirkungen einer PUFA-reichen Substitutionsdiät auf Cholesterin, Gesamtmortalität, sowie auf das Auftreten koronarer Herzerkrankungen hin zu untersuchen. Das Patientenkollektiv umfasste 9423 Individuen, allesamt Patient\*innen in psychiatrischen Kliniken oder umliegenden Pflegehäusern. Die Interventionsgruppe erhielt eine Diät, bei der gesättigte Fette durch linolsäurereiches Maisöl und Maisölmargarine (PUFAs) ersetzt wurden. Der Konsum der zweifach-ungesättigten Linolsäure stieg damit um über 280%, während SFAs im Schnitt um 50%, auf 9,2% der Gesamtkalorienmenge, reduziert wurden. Die Kontrollgruppe folgte dem gewohnten Ernährungsmuster (~18,5% SFA-Anteil). Die Nachbeobachtungsphase variierte stark und betrug maximal 56 Monate.<sup>246,247</sup>

2011 wurde die Rohdaten im Keller des verstorbenen Untersuchungsleiters Ivan Frantz gefunden. Die Daten wurden neu ausgewertet und von Ramsden et al. im BMJ publiziert.<sup>247</sup>

Im Vergleich zur Kontrollgruppe verzeichnete die Interventionsgruppe ein signifikant reduziertes Gesamtcholesterin (-13,8%;  $p < 0.001$ ). Das kovariatenadjustierte Regressionsmodell zeigte, dass eine Senkung des Cholesterinspiegels um 30 mg/dL mit einem 22 % höheren Sterberisiko verbunden war (HR=1,22 [95%-KI: 1,14-1,32];  $p < 0,001$ ). Besonders ausgeprägt war der Effekt bei der Untergruppe der über 64-Jährigen (HR=1,35 [95%-KI: 1,18-1,54]).<sup>246,247</sup>

In Autopsien wies die Interventionsgruppe zudem ein größeres Maß an koronarer Atherosklerose auf, welches im Vergleich nur knapp statistische Signifikanz verfehlte ( $p=0,059$ ).

Die Studie zeigt jedoch starke Limitationen. Drei voneinander unabhängige Datenauswertungen, der Publikation von Frantz et al.,<sup>246</sup> einer Masterarbeit von Steven Broste<sup>248</sup> und der Neuauswertung von Ramsden et al.,<sup>247</sup> zeigten signifikante Unstimmigkeiten bei Teilnehmer\*innen- und Ereignisraten.<sup>249</sup> Zweitens erhielt die Interventionsgruppe ein Margarineprodukt, welche früher oft einen hohen

Transfettsäureanteil (bis zu 42%) aufgewiesen haben.<sup>250</sup> Transfettsäuren sind hoch atherogen<sup>7</sup> und dieser potenzielle Störfaktor wurde in der Statistik nicht berücksichtigt. Zudem zeigte die Studie hohe Abbruchquoten. Über 83% der Teilnehmer\*innen gingen im Laufe der Nachbeobachtungsphase verloren, was zu einer Verzerrung der Effektgrößen führen kann (Attrition Bias).<sup>249</sup> In der statistischen Auswertung von Steven Broste zeigten Zigarettenkonsum, hoher BMI und diastolischer Blutdruck eine inverse Assoziation mit der Mortalität und damit ein höchst unplausibles Ergebnis.<sup>248</sup>

Angesichts methodischer Schwächen und der verfügbaren Evidenz, die in den meisten Fällen gegenteilige Ergebnisse zeigt, sind die Schlussfolgerungen der Studie weder zuverlässig noch generalisierbar.

#### **6.5.4 Conclusio**

Die Mehrheit der epidemiologischen und streng kontrollierten Interventionsstudien legen nahe, dass gesättigte Fettsäuren mit einem Anstieg ApoB-haltiger Lipoproteine und einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen assoziiert sind. Durch einen isokalorischen Austausch mit ungesättigten Fettsäuren kann das kardiovaskuläre Risiko verringert werden. Obwohl einzelne Studien, wie das Minnesota Coronary Experiment kontroverse Ergebnisse liefern, unterstützt der Großteil der Studienlage die Empfehlung der Leitlinien.

## 6.6 Wirksamkeit der Statintherapie

Statine bilden das Fundament der pharmazeutischen Lipidtherapie. Sie gelten in den Leitlinien der Fachgesellschaften als Erstlinientherapie und stellen eine äußerst wirksame, kostengünstige und sichere Option zur Senkung des ApoB-haltigen Lipoproteine und des kardiovaskulären Risikos dar.<sup>7,72</sup>

Nichtsdestotrotz zählen die Medikamente zu den am häufigsten kritisierten Wirkstoffen. Speziell bei Kritiker\*innen der Lipidhypothese sind Statine häufig im Mittelpunkt von Kontroversen und Bedenken.<sup>24-46</sup> Die Kritik reicht von einer generellen Skepsis gegenüber der allgemeinen Wirksamkeit, bis hin zu differenzierten Argumenten bezüglich des Nutzens in der Primärprävention oder einem marginalen absoluten Benefit (absolutes vs. relatives Risiko).

*Argument: Die Effektivität einer Statintherapie ist nicht eindeutig nachgewiesen. Der absolute Benefit der Medikamente ist gering. Zudem sind Statine im Rahmen der Primärprävention wirkungslos.*

### 6.6.1 Kardiovaskuläres Risiko unter Statintherapie

Statine zählen, auch aufgrund ihres „Alters“ zu den am gründlichsten erforschten Arzneimitteln. Zahlreiche Studien und Metaanalysen haben den Zusammenhang zwischen Statintherapien und dem Risiko auf kardiovaskuläre Ereignisse bzw. der Reduktion der Mortalität untersucht.<sup>7,72</sup>

Die Cholesterol Treatment Trialists Collaboration (CTTC) ist eine internationale Forschungskoooperation, die sich mit der systematischen Analyse von klinischen Studien zur Behandlung von Dyslipidämien, insbesondere durch die Verwendung von Statinen, befasst. In einer 2010 veröffentlichten Metaanalyse<sup>122</sup> analysierte die CTTC die Wirksamkeit von Statinen im Allgemeinen und den Effekt in Abhängigkeit von der Behandlungsintensität. 2 Arten von Studien wurden dafür analysiert:

- 1) Mehr vs. weniger intensive Statintherapie (5 Studien, n=39 612)
- 2) Statintherapie vs. Placebo (21 Studien, n=129 526)

Kombiniert zeigte sich ein 22%ige Reduktion von großen vaskulären Ereignissen (Koronare Todesfälle, nicht tödliche Myokardinfarkte, Koronarrevaskularisation oder Schlaganfälle) pro 1 mmol bzw. 38,67 mg/dL LDL-C-Senkung (RR=0,78 [95%-KI: 0,76-0,80]; p<0,0001). Im gleichen Ausmaß sank die Gesamtmortalität im Schnitt

um 10% (RR=0,90 [95%-KI: 0,87-0,93];  $p < 0,0001$ ), was primär durch einen Rückgang von Todesfällen durch kardiovaskuläre Ursachen (v.a. KHK) reflektiert wurde. Generell war der Effekt pro Einheit LDL-C-Reduktion in allen untersuchten Untergruppen vergleichbar groß.

Die mediane Nachbeobachtungsphase der inkludierten Studien lag bei 5 Jahre. Im ersten Jahr nach Randomisierung betrug die Risikoreduktion für große vaskuläre Ereignisse etwa 12%. In den nachfolgenden Jahren erhöhte sich die jährliche Risikoreduktion signifikant auf etwa 25%. Der Benefit der LDL-C-Senkung durch Statine, aber auch anderer pharmazeutischer Lipidinterventionen, nimmt im Laufe der Therapiedauer zu.<sup>251,252</sup> Dies lässt sich unter anderem durch die progressive Natur der Atherosklerose und der kausalen Rolle der ApoB-haltigen Lipoproteine erklären. Das Risiko für ein kardiovaskuläres Ereignis ist eine Funktion von Dauer und Ausmaß der Exposition.<sup>5,6,184</sup> In der Interventionsgruppe kommt es durch die Statintherapie zu einer Senkung des Expositionsausmaßes. Bei den Individuen in der Placebogruppe schreitet der atherosklerotische Prozess unverändert voran.

Intensivere Behandlungsschemata sind mit einer weiteren, statistischen signifikanten Risikoreduktion assoziiert. In den 5 Studien der CTTC-Metaanalyse<sup>122</sup> zeigten intensivere Behandlungsstrategien im Vergleich zu moderateren Ansätzen eine weitere Reduktion des Risikos für große, vaskuläre Ereignisse um 15% (RR=0,95 [95%-KI: 11–18];  $p < 0,0001$ ).

Korrespondierende Ergebnisse kommen von Ultraschallstudien. Zahlreiche Arbeiten deuten darauf hin, dass Statine eine Rückbildung von atherosklerotischen Plaques bewirken können. Der Effekt ist von der Behandlungsintensität abhängig und proportional zur Senkung des LDL-Cholesterinspiegels.<sup>186,187,253</sup> Unter dem Einfluss von Statinen nehmen fibröse und verkalkte Plaqueanteile zu, während nicht-verkalkte Plaques und nekrotisches Gewebe reduziert werden. Dadurch kommt es zu einer Stabilisierung der Plaquestruktur und einem geringeren Risiko für eine Ruptur.<sup>253</sup>

Statine sind auch bei älteren Patient\*innen wirksam. Eine Metaanalyse der CTTC<sup>254</sup> untersuchte die Wirksamkeit von Statinen bei Individuen in verschiedenen Altersgruppen. Analysiert wurden individuelle Daten aus insgesamt 28 klinischen Studien (n=186 854). Die Teilnehmer\*innen wurden in sechs Altersgruppen

unterteilt: ≤55 Jahre, 56–60 Jahre, 61–65 Jahre, 66–70 Jahre, 71–75 Jahre und >75 Jahre. Die durchschnittliche Nachbeobachtungszeit betrug 4,9 Jahre. Wiederum zeigte sich eine 21%ige Reduktion großer vaskulärer Ereignisse pro 1 mmol/L (38,67 mg/dL) LDL-C-Senkung (RR=0,79 [95%-KI: 0,77-0,81]). Obwohl die proportionalen Effekte mit zunehmendem Alter leicht abnahmen, zeigte der Trend keine statistische Signifikanz ( $p_{\text{trend}}=0,06$ ). Auch die Risikoreduktion in Bezug auf Schlaganfälle, der Inzidenz von Revaskularisationen und der kardiovaskulären Mortalität zeigten zwischen den jeweiligen Altersgruppen keine signifikanten Unterschiede.

Eine signifikante Abnahme der Wirksamkeit mit zunehmendem Alter wurde ausschließlich bei koronaren Ereignissen beobachtet (RR=0,76 [95%-KI: 0,73-0,79];  $p_{\text{trend}}=0,01$ ). Statine reduzierten vaskuläre Ereignisse unabhängig vom Alter, also auch bei Menschen über 75 Jahren.<sup>254</sup>

In bestimmten Untergruppen, wie bei Personen mit Herzinsuffizienz oder solchen, die eine Hämodialyse erhalten, zeigen Statine eine eingeschränkte Wirksamkeit.<sup>7</sup>

### 6.6.2 Absolutes Risiko und NNT

Ein weiteres Argument der Kritiker\*innen ist die oft geringe absolute Risikoreduktion der Lipidsenker. In einigen Studien liegt der absolute Benefit, je nach Endpunkt, deutlich unter 2%.<sup>255</sup> Dies führt gezwungenermaßen auch zu einer recht hohen Anzahl der notwendigen Behandlungen (NNT), welche sich aus dem Kehrwert der absoluten Risikoreduktion berechnet. Eine 0,8%ige Reduktion des absoluten Risikos der Gesamtmortalität<sup>255</sup> bedeutet eine NNT von 125. Es müssten demnach 125 Patient\*innen über den Beobachtungszeitraum der Studie mit einem Statin behandelt werden, um ein spezifiziertes Event zu verhindern.

Die absolute Risikoreduktion gibt den direkten prozentualen Unterschied der Endpunktinzidenz wieder. Im Kontext der Lipidsenkung bzw. des kardiovaskulären Risikos spielen dabei mehrere Faktoren eine Rolle, die das Ausmaß der absoluten Risikoreduktion (ARR) beeinflussen können. Darunter fallen vor allem die Intensität der LDL-C-Senkung, die Dauer der Nachbeobachtungsphase, sowie die demografischen und klinischen Merkmale der Studienpopulation. Die Atherogenese ist ein sehr langsam fortschreitender Prozess. Speziell in risikoarmen Studienpopulationen mit unterschiedlicher LDL-C Basis werden deutliche

Differenzen im absoluten Risiko oft erst nach Jahrzehnten sichtbar.<sup>256</sup> Bei einem sehr geringen Ausgangsrisiko kann die absolute Risikoreduktion gering wirken, selbst wenn der relative Effekt erheblich ist.

Werden Lipidkonzentrationen bereits in frühen Stadien der Atherosklerose konsequent niedrig gehalten, kann dadurch ein Vielfaches der absoluten Risikoreduktion erreicht werden.<sup>184</sup> Patient\*innen mit genetischen Polymorphismen und lebenslang niedrigen LDL-C-Konzentrationen zeigen ein deutlich reduziertes Lebenszeitrisiko für kardiovaskuläre Erkrankungen.<sup>169-172</sup> Kinder mit FH können bei früher Diagnose und adäquater Therapie mit einer normalen Lebenserwartung rechnen.<sup>163</sup>

Das Ausmaß der LDL-C Senkung in den jeweiligen Studien beeinflusst die absolute Risikoreduktion. Eine Metaanalyse von Boekholdt et al.<sup>257</sup> zeigt diesen Effekt sehr deutlich. Patient\*innen die unter Statintherapie einen LDL-C von unter 50 mg/dL erreichten, zeigten im Vergleich mit jenen über 175 mg/dL eine absolute Risikoreduktion von 28,4%.

Sowohl absolutes als auch relatives Risiko spielen in der Statistik bzw. der Interpretation von Studienergebnissen eine zentrale Rolle. Während die absolute Risikoreduktion stark vom Kontext der jeweiligen Studie abhängt, reflektiert es die tatsächlichen Effektgrößen in der Studienpopulation. Die relative Risikoreduktion gibt hingegen eine allgemeinere Aussage darüber, ob eine bestimmte Intervention einen Effekt zeigt.<sup>258</sup>

Je nach Studiendesign und Population kann es bei Lipidinterventionen lange dauern, bis große Unterschiede zwischen Interventionen und Placebogruppe auftreten. Abzuwarten bis die errechnete, absolute Risikoreduktion ein gewisses Maß übersteigt birgt offensichtliche, medizinethische Implikationen. Zeigt sich bereits früh ein klarer und statistisch hochsignifikanter Effekt, möchte man diesen den Proband\*innen in der Placebogruppe nicht vorenthalten. Einige Statin-Studien wie der JUPITER-Trial<sup>259</sup> oder die REPRIEVE-Studie<sup>260</sup> wurden aus diesem Grund vorzeitig abgebrochen.

### 6.6.3 Statine in der Primärprävention

Die Primärprävention betrifft Maßnahmen, die darauf ausgelegt sind, das Entstehen von Krankheiten in einer gesunden Population zu verhindern. Im Kontext der Lipidmodulation bzw. Statintherapie bedeutet dies eine adäquate Senkung der Apo-B-haltigen Lipoproteine bevor kardiovaskuläre Ereignisse wie Myokardinfarkte oder Schlaganfälle auftreten.

Die Effektivität von Statinen in der Primärprävention wurde in zahlreichen Studien und Metanalysen nachgewiesen. Als eine der ersten zeigte sich in der WOSCOPS-Studie<sup>261</sup> ein signifikanter Effekt von Pravastatin auf das KHK-Risiko und die Mortalität. Das Studienkollektiv bestand aus 6595 Männern im Alter zwischen 45-64 Jahren mit moderater Hypercholesterinämie ( $\emptyset$ -LDL-C 192 mg/dL). Bei den Teilnehmern lagen kardiovaskuläre Risikofaktoren, aber weder ein Myokardinfarkt noch andere schwerwiegende Erkrankungen vor. Die Nachbeobachtungszeit betrug durchschnittlich 4,9 Jahre. Wie zu erwarten, sank das LDL-C und das Gesamtcholesterin in der Interventionsgruppe (40 mg Pravastatin), verglichen mit der Placebogruppe, um 26% bzw. 20%. Das Risiko für koronare Ereignisse (nicht-tödliche Myokardinfarkte und Tod durch KHK) sank um 31% (RR=0,69 [95%-KI: 17%-43%];  $p < 0,001$ ). Eine erweiterte Nachbeobachtung der WOSCOPS-Kohorte über 20 Jahre zeigte zudem einen Legacy-Effekt.<sup>262</sup> Dieser Effekt definiert sich als dauerhafte Wirkung einer Intervention, bei der positive Effekte auch nach dem Ende der Behandlung weiterhin bestehen bleiben.<sup>263</sup> Auch nach 20 Jahren zeigten Patienten in der WOSCOPS-Interventionsgruppe einen signifikanten, klinischen Benefit in puncto Mortalität, der Rate an Myokardinfarkten bzw. koronarer Ereignisse und Krankenhauseinweisungen aufgrund einer Herzinsuffizienz.<sup>262</sup>

Die ASCOT-LLA-Studie, ein Unterarm des Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trials, untersuchte die Wirksamkeit von Atorvastatin (10 mg) bei Patient\*innen mit Hypertonie, aber unter anderem ohne diagnostizierter KHK oder rezenter zerebrovaskulärer Ereignis.<sup>264</sup> In der Interventionsgruppe führte die Statintherapie zu einer durchschnittlichen LDL-C-Reduktion um etwa 42 mg/dL. Die ursprüngliche Nachbeobachtungsphase war für 5 Jahre geplant. Nach etwa 3,3 Jahren wurde die Studie jedoch aufgrund der hochsignifikanten Reduktion des primären Endpunktes (nicht tödlicher Myokardinfarkt und tödliche KHK) abgebrochen. Die Placebogruppe hat bis zu diesem Zeitpunkt etwa 40% häufiger ein primäres Endpunktereignis

erlitten (HR=0,64 [95%-KI: 0,50-0,83]; p=0,0005). Auch in den sekundären Endpunkten wie tödliche und nicht-tödliche Schlaganfälle (HR=0,73; p=0,024) oder der Gesamtzahl kardiovaskulärer Ereignisse (HR=0,79; p=0,0005) zeigte sich eine statistisch signifikante Reduktion.

Die größte klinische Untersuchung bezüglich des primärpräventativen Nutzen von Statinen ist die JUPITER-Studie.<sup>259</sup> In dieser multizentrischen, klinischen Studie wurden 17 802 Männer (>50 Jahre) und Frauen (>60 Jahre) mit einem LDL <130 mg/dL und einem hochsensitiven C-reaktiven Protein-Wert (hsCRP)  $\geq 2,0$  mg/L rekrutiert. Ausschlusskriterien waren unter anderem eine Vorgeschichte von kardiovaskulären Erkrankungen, Diabetes, schwerer entzündlicher Erkrankungen, eine ausgeprägte Hypertriglyceridämie (>500 mg/dL) oder erhöhte Leberenzyme. Die Teilnehmer\*innen wurden zufällig entweder der Interventionsgruppe mit Rosuvastatin (20 mg) oder einem Placebo zugeordnet. Auch die JUPITER-Studie wurde aufgrund der signifikanten Überlegenheit der Interventionsgruppe vorzeitig abgebrochen. Die Therapie mit dem Statin führten zu einer durchschnittlichen Senkung des LDL-C und des hsCRP um 50% bzw. 37%. Nach median 1,9 Jahren zeigte sich eine Reduktion des primären Endpunkts (Komposition aus nicht tödlicher MI oder Schlaganfall, Revaskularisierung, instabile AP mit Hospitalisierung, kardiovaskuläre Mortalität) um 44% (HR=0,56 [95%-KI: 0,46-0,69]; p<0,00001).

Bei der Untergruppe, die einen LDL-C <50 mg/dL erreichte, zeigte sich sogar eine 65%ige Risikoreduktion (HR=0,35 [95%-KI: 0,25-0,49]; p<0,0001).<sup>265</sup> Auch die Gesamtmortalität wurde statistisch signifikant reduziert (HR=0,80 [95%-KI: 0,67-0,97]; p=0,02).

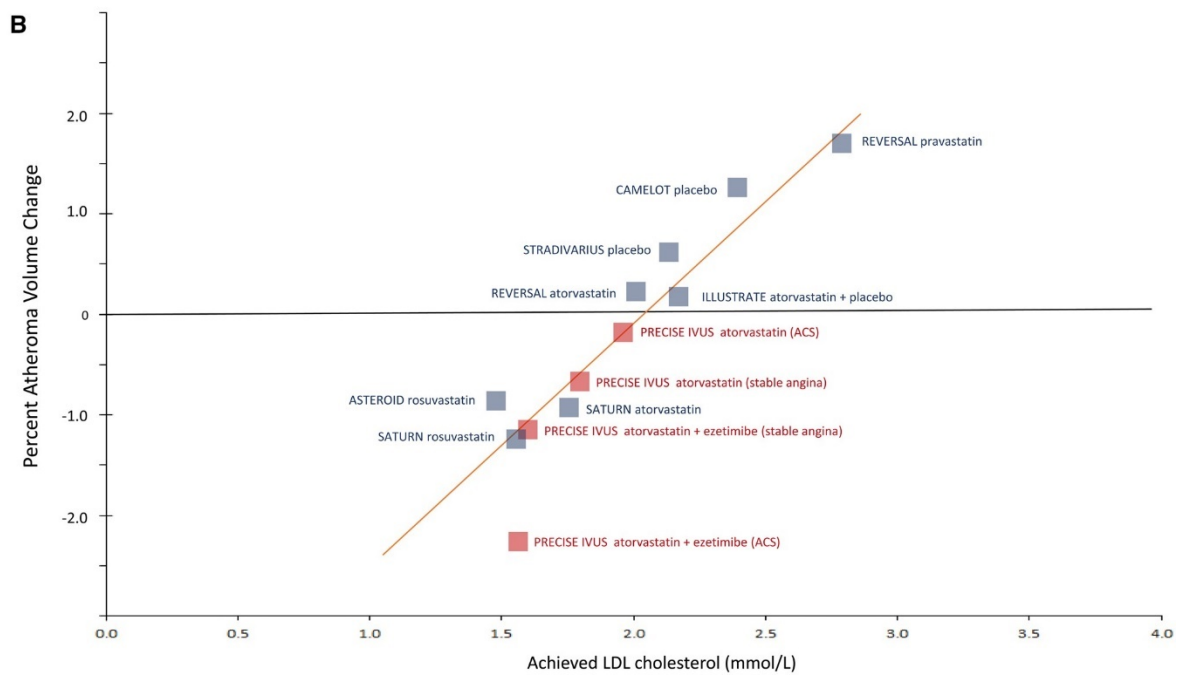
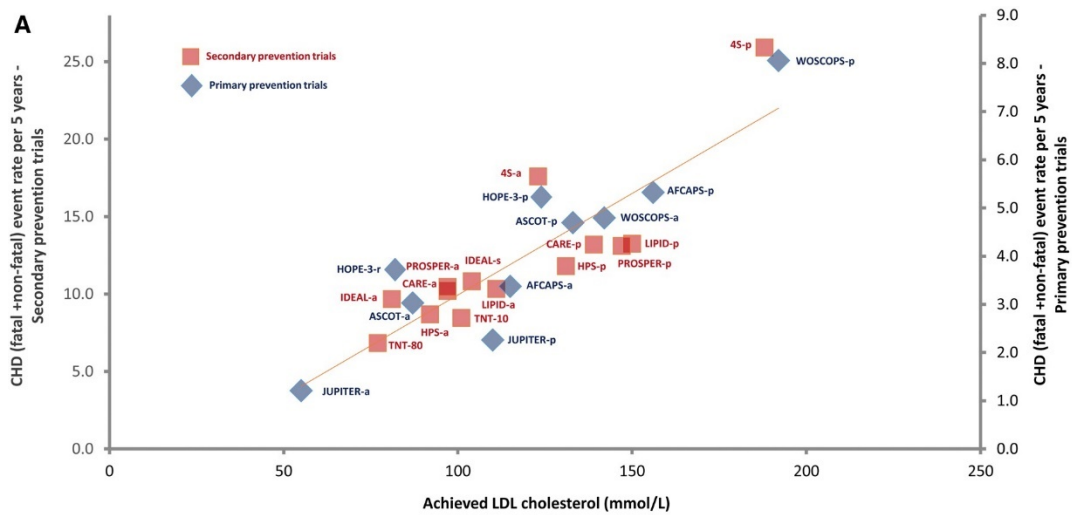
Eine Metaanalyse der US Preventive Services Task Force<sup>266</sup> untersuchte den Effekt von Statinen in der kardiovaskulären Primärprävention anhand der Daten von 22 klinischen Studien (Statin vs. Placebo oder kein Statin). Das Kollektiv bestand aus über 90 000 Teilnehmer\*innen mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko (z.B. Dyslipidämie oder Carotisstenose), aber bis dato ohne korrespondierendes Ereignis. Die Nachbeobachtungsphase der jeweiligen Studien lag zwischen 6 Monaten und 6 Jahren. Statine zeigten im Kontext der Primärprävention eine signifikante Wirkung. Verglichen mit den Kontrollgruppen führten Statine zu einer Reduktion des Risikos für Myokardinfarkte (RR=0,67 [95%-KI: 0,60-0,75]),

Schlaganfälle (RR=0,78 [95%-KI: 0,68-0,90]) sowie der Gesamtmortalität (RR=0,92 [95%-KI: 0,87-0,98]). Die protektiven Effekte waren über verschiedene Subgruppen konsistent und zeigten sich auch bei Personen mit niedrigen LDL-Ausgangswerten.

Eine bis dato nicht geklärte Frage ist der Nutzen von Statinen in der Primärprävention bei älteren Menschen. Die aktuellen ESC/EAS Leitlinien enthalten keine spezifischen Empfehlungen für Personen ab 75 Jahren.<sup>7</sup> Andere Fachgesellschaften, wie die United States Preventive Services Task Force, sprechen von unzureichender Evidenz, um den Nutzen und die Risiken einer Statintherapie zur Primärprävention bei Menschen ab 76 Jahren zu beurteilen.<sup>266</sup> Rezente Studienergebnisse von Xu et al. scheinen das Argument für einen Nutzen zu bestärken.<sup>267</sup> Wichtige Erkenntnisse werden diesbezüglich von den Ergebnissen der PREVENTABLE-<sup>268</sup> und STAREE-Studie<sup>269</sup> erwartet.

#### **6.6.4 Conclusio**

Statine sind hochwirksame Medikamente und bilden die Grundlage der evidenzbasierten Lipidmodifikation. Zahlreiche Studien zeigen eine signifikante Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse und der Mortalität. Statine sind auch im Kontext der Primärprävention wirksam. Der therapeutische Effekt ist dosisabhängig, also proportional zur erreichten LDL-C-Senkung. Intensivere Statintherapien führen im Vergleich zu moderaten Ansätzen zu einer größeren Reduktion des kardiovaskulären Risikos (siehe *Abbildung 15*).



**Abbildung 15.** Panel A zeigt die Inzidenz tödlicher und nicht tödlicher KHK-Ereignisse in Abhängigkeit von der durchschnittlich erreichten LDL-C-Konzentration in verschiedenen Statin-Studien. Panel B veranschaulicht die durchschnittliche, volumetrische Veränderung von Atheromen, gemessen mittels intravaskulären Ultraschalls, welche relativ zur LDL-Modifikation in mehreren Statin-Studien erreicht wurde.<sup>5</sup>

## 6.7 Nebenwirkungen der Statintherapie

Statine gehören zu den am häufigsten verschriebenen Medikamenten der Welt. Durch ihre weite Verbreitung und speziell anhand der Fülle von streng kontrollierten Statin-Studien und Metanalysen kann das Wirkungs/Nebenwirkungs-Profil der Lipidsenker adäquat eingeschätzt werden.

Nichtsdestotrotz gibt es kaum eine Medikamentenklasse, die in der öffentlichen Diskussion so polarisiert und kontrovers wahrgenommen wird. Missverständnisse bezüglich potenzieller Nebenwirkungen sind generell weit verbreitet.<sup>251,270</sup> Die negativen Auswirkungen von Statinen werden in der Öffentlichkeit häufig überschätzt, was teilweise auf eine negative Berichterstattung in den Medien zurückzuführen ist.<sup>49,52-56</sup>

Wie jedes andere Medikament kann auch eine Statintherapie mit unerwünschten Nebenwirkungen einhergehen.<sup>7</sup> Speziell in der Literatur von Lipidskeptiker\*innen werden Statine jedoch als überaus schädlich dargestellt.<sup>24-46</sup> Häufig erwähnte Nebenwirkungen umfassen vor allem schwere Myopathien, sowie ein erhöhtes Risiko für Diabetes. Da eine negative Wahrnehmung die Compliance der Patient\*innen und damit das kardiovaskuläre Risiko erheblich beeinflussen kann, ist eine kritische Auseinandersetzung mit diesen Argumenten äußerst wichtig.<sup>57,58</sup>

*Argument: Statine lösen häufig, schwere muskuläre Nebenwirkungen aus. Zudem entwickeln eine große Anzahl der Patient\*innen unter Statintherapie einen Diabetes, welcher das kardiovaskuläre Risiko erhöht.*

### 6.7.1 Statine und muskuläre Nebenwirkungen

Statin-assoziierte Muskelsymptome (SAMS) sind eine Reihe von muskulären Beschwerden, die bei Personen im Kontext einer Statintherapie auftreten können. SAMS umfassen verschiedene Formen und Schweregrade. Die Pathologien reichen von Myalgien bzw. Myopathien, bis hin zur Myositis und Rhabdomyolyse. Je nach Ausprägung der Muskelzellschädigung kommt es zu einem Anstieg der Kreatinkinase und weiterer Zerfallsparameter im Plasma.<sup>251, 270-272</sup>

Muskuläre Symptome sind die häufigsten Nebenwirkungen, die im Zusammenhang mit der Einnahme von Statinen berichtet werden.<sup>7</sup> Es zeigen sich jedoch teils signifikante Unterschiede in der Inzidenz, und zwar je nachdem ob man Daten aus epidemiologischen oder experimentellen Studien betrachtet:

In Beobachtungsstudien zeigen sich leichte bis moderate, muskelspezifische Nebenwirkungen in etwa 5-15% der Statin-Nutzer\*innen.<sup>273-275</sup> Ein Survey von Cohen et al.<sup>276</sup> ergab, dass 25% der Patient\*innen unter Statintherapie und 60% der ehemaligen Nutzer\*innen bereits muskelspezifische Nebenwirkungen erlebt haben. Für etwa zwei Drittel der Befragten waren erlebte Nebenwirkungen ein Grund, die Statintherapie abzubrechen. Schwere Nebenwirkungen wie etwa eine Rhabdomyolyse sind äußerst selten und zeigen eine Inzidenz von etwa 3 pro 100 000 Personenjahren.<sup>277</sup>

In randomisierten, klinischen Studien zeigen sich dagegen deutlich niedrigere Inzidenzen oder keine signifikanten Unterschiede zwischen den Vergleichsgruppen.<sup>7,72,278</sup> Die STOMP-Studie<sup>279</sup> untersuchte die Auswirkungen von 80 mg Atorvastatin oder Placebo in 420 Statin-naiven Proband\*innen. Im Fokus stand dabei die Analyse von muskulären Symptomen, Veränderungen der Kreatinkinase, sowie die Bewertung der körperlichen Leistungsfähigkeit und Muskelkraft vor und nach der Behandlung. In den 6 Monaten Behandlungszeitraum erfüllten 9,4% der Statin-Gruppe und 4,6% der Kontrollgruppe die vorher festgelegten Kriterien für Myalgie ( $p=0,054$ ). Zwischen den beiden Gruppe zeigte sich kein signifikanter Unterschied in Muskelkraft oder Leistungsfähigkeit. Obwohl keine Person eine starke Erhöhung der CK zeigte ( $>10x$  Upper limit of normal (ULN)), erhöhte sich der Parameter in der Atorvastatin-Gruppe um durchschnittlich 20,8 U/L ( $p<0,0001$ ).

Muskelspezifische Symptome werden überwiegend im Kontext einer CK-Erhöhung berichtet. In der HPS-Studie<sup>280</sup> wurden 40 mg Simvastatin mit einem Placebo verglichen. Das Studienkollektiv bestand aus 20 536 Erwachsenen (40-80 Jahre) mit KHK, arteriellen Verschlusskrankheiten oder Diabetes. Bei den jeweiligen Nachsorgeterminen berichteten etwa 6% der Teilnehmer\*innen über ungeklärte Muskelschmerzen oder Muskelschwäche. Es gab jedoch zu keinem Zeitpunkt einen signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Der CK-Wert erwies sich jedoch als Prädiktor für muskuläre Nebenwirkungen. Patient\*innen mit einer CK-Erhöhung, die mehr als das Vierfache des ULN betrug, berichteten etwas weniger als doppelt so oft von muskulären Nebenwirkungen (RR=1,71 [95%-KI: 0,94-3,1]). Bei einem Anstieg auf mehr als das Zehnfache des ULN, erhöhte sich das Risiko um 150% (RR=2,5 [95%-KI: 0,78-7,97]).<sup>281</sup>

Eine Metaanalyse der CTTC untersuchte das Risiko für muskelspezifische Nebenwirkungen anhand von Einzeldaten aus 23 doppelblinden Statin-Studien mit mindestens 1000 Teilnehmer\*innen.<sup>282</sup> In 19 placebo-kontrollierten Studien (n=123 940) berichteten 27,1% der Teilnehmer\*innen in der Interventionsgruppe über muskuloskelettale Beschwerden (Muskelschmerzen oder Muskelschwäche). In der Placebo-Gruppe lag der Anteil bei 26,6 %. Dies entspricht einem relativen Zuwachs von 3% (RR=1,03 [95%-KI: 1,01-1,06]). Die Therapie mit Statinen war demnach in über 90% der berichteten, muskulären Nebenwirkungen nicht für die Beschwerden verantwortlich. Die meisten Beschwerden traten im ersten Jahr der Behandlung auf. Intensivere Therapien (RR=1,08 [95%-KI: 1,04-1,13]) zeigten eine höhere Inzidenz von Nebenwirkungen als moderate Ansätze (RR=1,03 [95%-KI: 1,00-1,05]).

Im Allgemeinen sind RCTs von einem höheren Evidenzgrad. Durch adäquate Randomisierung, Kontrollgruppen und einer Verblindung kann die systematische Verzerrung in Statin-Studien geringgehalten werden.<sup>283</sup> Ein mögliche Hypothese, um die Diskrepanz zwischen epidemiologischen und experimentellen Daten zu erklären, ist der Nocebo-Effekt.<sup>270,283,284</sup> Die Erwartung von Nebenwirkungen einer Behandlung ist häufig mit dem tatsächlichen Auftreten dieser Symptome assoziiert. Zudem kann es vorkommen, dass vorbestehende oder nicht zusammenhängende Symptome fälschlicherweise einer Medikation zugeschrieben werden.<sup>285</sup> Eine negative Berichterstattung über Statine ist mit einer erhöhten Rate an

Therapieabbrüchen und verminderter Adhärenz assoziiert.<sup>52-58</sup> Berichte über potenzielle Nebenwirkungen könnten den Nocebo-Effekt möglicherweise verstärken.

Hinweise für einen Nocebo-Dynamik kommen unter anderem aus einem Verlängerungsarm des ASCOT-LLA-Kollektivs.<sup>286</sup> In der Hauptstudie<sup>264</sup> wurden 10 180 Hypertonie-Patient\*innen im Alter von 40-79 Jahren zufällig einer täglichen Dosis von 10 mg Atorvastatin oder einem Placebo zugeteilt. Nach dem vorzeitigen Abbruch der Studie wechselten 9899 Testpersonen in eine nicht-randomisierte, unverblindete Verlängerungsphase. Allen Teilnehmer\*innen wurde eine offene Behandlung mit Atorvastatin angeboten. Etwa zwei Drittel setzten die Therapie fort. Die mediane Nachbeobachtungsphase lag bei 2,3 Jahren. Unerwünschte Ereignisse wurden systematisch erfasst. Während der randomisierten, verblindeten Phase traten keine statistisch signifikanten Unterschiede in Bezug auf muskelspezifische Nebenwirkungen auf (Atorvastatin: 2,03% pro Jahr vs. Placebo: 2,00% pro Jahr). In der nicht-randomisierten, offenen Phase dagegen, traten diese Beschwerden unter Atorvastatin-Therapie um 26% häufiger auf als bei Nicht-Nutzer\*innen (RR=1,41 [95%-KI: 1,10-1,79]; p=0,006).

In N-of-1-Studien zeigen sich vergleichbare Ergebnisse. Wood et al.<sup>287</sup> führten eine randomisierte, dreigruppige Doppelblindstudie durch, in der die Teilnehmer\*innen entweder Statine, ein Placebo oder keine Behandlung erhielten. Das Patientenkollektiv bestand aus Personen, die ihre Statintherapie aufgrund von Nebenwirkungen innerhalb von 2 Wochen abgebrochen haben. Ziel der Studie war es, den Anteil der Beschwerden zu ermitteln, der auch durch ein Placebo hervorgerufen wurde. Sechzig Teilnehmer\*innen absolvierten in randomisierter Reihenfolge zwölf einmonatige Behandlungsphasen. Dafür erhielten die Patient\*innen je vier Behälter mit 20 mg Atorvastatin, einem Placebo und ohne Inhalt. Der primäre Endpunkt der Studie war die Nocebo-Ratio. Dies ist das Verhältnis der durch das Placebo hervorgerufenen Symptomintensität zur Symptomintensität unter der Statintherapie. Die Symptome wurden täglich per Smartphone-App mit einer Skala von 0 bis 100 erfasst. Die durchschnittliche Symptomintensität betrug 8,0 Punkte in den Monaten ohne Tabletten, 15,4 Punkte während der Placebo-Phase und 16,3 in der Statin-Phase. Der Unterschied zwischen Statin- und Placebo-Monaten war statistisch nicht signifikant (p=0,39). Im

Vergleich zu tablettenfreien Monaten war eine statistisch signifikante Zunahme der Symptomintensität erkennbar ( $p < 0,001$ ). Insgesamt zeigte sich, dass 90% der gemeldeten Beschwerden auch durch das Placebo ausgelöst wurden (Nocebo-Ratio=0,9).

In dieser Studie von Wood et al.<sup>287</sup> konnten 50% der Teilnehmer\*innen nach Beendigung des Studienprotokolls die Statintherapie wieder erfolgreich aufnehmen. Zhang et al.<sup>288</sup> zeigten in ihrer retrospektiven Kohortenstudie, dass statinassoziierte Nebenwirkungen in etwa 60% der Fälle zu einer vorübergehenden Unterbrechung der Therapie führten. Nach einem erneuten Therapieversuch konnten jedoch 92,2% dieser Patient\*innen die Statine langfristig einnehmen. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass die berichteten Nebenwirkungen häufig tolerierbar sind, oder durch andere Ursachen, wie zum Beispiel Nocebo-Effekte verursacht werden.

Die pathophysiologische Ursache für SAMS sind bis dato nicht genau geklärt. Theoretische Ansätze konzentrieren sich insbesondere auf die Beeinträchtigung mitochondrialer Funktionen, welche die Energieproduktion reduzieren und den Muskelproteinabbau beeinflussen könnten.<sup>283</sup> Das Risiko für Myopathien steigt dosisabhängig und ist stark mit bestimmten genetischen Varianten, wie zum Beispiel im SLCO1B1-Gen, assoziiert.<sup>251,283</sup>

### 6.7.2 Statine und Diabetes Mellitus

Diabetes Mellitus ist definiert als eine Gruppe von Stoffwechselerkrankungen, deren gemeinsamer Befund die Erhöhung des Blutglukosespiegels ist. Eine Diagnose kann anhand der Nüchternglukose (an 2 Tagen  $\geq 126$  mg/dL), Gelegenheitsglukose (an 2 Tagen  $\geq 200$  mg/dL), oGTT (an 2 Tagen 2-h-Glukose  $\geq 200$  mg/dL) oder dem HbA1c (an 2 Tagen  $\geq 6,5\%$ ) erfolgen.<sup>289</sup>

Statine haben einen messbaren, negativen Einfluss auf den Glukosestoffwechsel. Mehrere Studien, allen voran der JUPITER-Trial,<sup>259</sup> haben einen dosisabhängigen Effekt nachgewiesen.<sup>270</sup> Eine rezente Metaanalyse der CTTC<sup>290</sup> von 23 interventionellen Statin-Studien untersuchte, wie die Medikamente die Inzidenz von Diabetes beeinflussen und in welchem Umfang es zu Verschlechterungen der glykämischen Kontrolle bei Personen mit bestehendem Diabetes kommt. Therapien mit niedriger-moderater Intensität führten zu einer Zunahme der durchschnittlichen Glukosekonzentration um 0,72 mg/dL. Der HbA1c erhöhte sich im Schnitt um 0,06%. Bei intensiver Therapiestrategie betrug der Anstieg 0,08%. Übersetzt auf die Wahrscheinlichkeit, an Diabetes Mellitus zu erkranken zeigte sich ein je nach Behandlungsintensität eine 10%ige (RR=1,10 [95%-KI: 1,04-1,16]) bzw. 36%ige (RR=1,36 [95%-KI: 1,25-1,48]) Risikozunahme. Bei Studienteilnehmer\*innen mit bereits bestehendem Diabetes zeigte sich unter Statintherapie eine geringfügige Verschlechterung der glykämischen Kontrolle. Rund 62% der neuen Diagnosen traten bei Personen auf, die bereits am oberen Ende der normoglykämischen Verteilung lagen. Ältere Individuen, beziehungsweise Personen mit einer prädiabetogenen Stoffwechsellage, wie sie beispielsweise beim metabolischen Syndrom vorliegt, zeigten ein signifikant höheres Risiko für die Entwicklung eines statin-induzierten Diabetes Mellitus.<sup>290,291</sup> Diese Risikogruppe weist bereits erhöhte Ausgangswerte glykämischer Marker auf, was ihre Anfälligkeit für das Erreichen der diagnostischen Schwelle zur Diabetesentwicklung verstärkt.

Trotz der Verschlechterung der Glukoseparameter, übersetzt sich dieser Trend nicht auf das kardiovaskuläre Risiko. Ziel einer Lipidintervention ist einer Reduktion klinischer relevanter Endpunkte wie kardiovaskulärer Ereignisse und Mortalität. Collins et al.<sup>251</sup> verdeutlichen dies in ihrem Review wie folgt: Die Inzidenz des statininduzierten Diabetes liegt in Primärpräventionsstudien bei etwa 1% pro Jahr. Dies entspricht einem absoluten Überschuss von 10–20 Fällen pro 10 000

Personen. Selbst wenn sich das kardiovaskuläre Risiko durch die neue Diabeteserkrankung verdoppeln würde, würden nach fünf Jahren nur etwa 5–10 zusätzliche kardiovaskuläre Ereignisse pro 10 000 Personen auftreten. Im Vergleich dazu verhindert eine LDL-C-Senkung um 1–2 mmol/L (38,67–77,34 mg/dL) im gleichen Zeitraum etwa 150–300 vaskuläre Ereignisse. Der absolute Nutzen ist bei Hochrisikopatient\*innen, einschließlich bereits diabetisch erkrankten Personen, noch ausgeprägter. Zudem besteht derzeit keine Evidenz für ein erhöhtes Risiko mikrovaskulärer Komplikationen durch Statine.<sup>251,292</sup>

Warum sich Statine auf den Glukosemetabolismus auswirken, ist bis dato nicht genau geklärt. Studien mit mendelscher Randomisierung legen nahe, dass die HMG-CoA-Reduktase direkt mit diesem Phänomen in Verbindung steht. Individuen mit bestimmten Polymorphismen, die zu einer Reduktion der HMG-CoA-Reduktase-Aktivität führen, zeigen ebenfalls eine geringe, aber signifikante Erhöhung des Risikos für Diabetes Mellitus Typ 2.<sup>293</sup>

### **6.7.3 Conclusio**

Myopathische Beschwerden und ein erhöhtes Diabetesrisiko sind bekannte Nebenwirkungen der Statintherapie. SAMS zeigen vor allem in epidemiologischen Studien eine recht hohe Inzidenz. In strenger kontrollierten Interventionsstudien zeigen sich jedoch nur mehr geringe Unterschiede zur Placebogruppe. Ein Großteil der muskulären Beschwerden kann vermutlich durch Nocebo-Effekte oder ähnliche Mechanismen erklärt werden. Statine haben einen geringen, aber messbaren Einfluss auf den Glukosemetabolismus und damit das Diabetesrisiko. Insbesondere bei Patient\*innen mit bereits eingeschränkter Glukosetoleranz kann eine Statintherapie dazu führen, dass die diagnostische Schwelle zum Diabetes überschritten wird. Die geringgradige Erhöhung der Glukoseparameter steht jedoch in keinem Verhältnis zur deutlichen Reduktion des kardiovaskulären Risikos, die durch eine Statintherapie erzielt wird. Patient\*innen mit hohem Risikoprofil profitieren überproportional von einer Lipidmodifikation.

## 7. Diskussion

Die Lipidhypothese hat sich im Laufe der letzten Jahrzehnte zu einem zentralen Bestandteil der kardiovaskulären Prävention etabliert. Trotz einer umfassenden Evidenzbasis<sup>5,6</sup> werden die Aussagen und Implikationen der Hypothese von einer heterogenen Gruppe andersdenkender Personen hinterfragt.<sup>24-46</sup> Die sogenannten Cholesterin- oder Lipidskeptiker\*innen argumentieren gegen die kausale Rolle der Lipoproteine bzw. des Cholesterins. Zudem stellen Sie die Notwendigkeit und Sicherheit der Lipidmodifikation infrage. Durch die Verbreitung ihrer Argumente in Büchern, sozialen Medien und Dokumentationen erreichen sie ein breites Publikum und beeinflussen damit potenziell das Gesundheitsverhalten vieler Patient\*innen.

Der zentrale Standpunkt der Skeptiker\*innen ist die vollständige oder zumindest teilweise Ablehnung der Lipidhypothese. Aus wissenschaftlicher Sicht ist dieses Argument jedoch problematisch. Die Datenlage der Lipidhypothese zeigt eine eindrucksvolle Konsistenz, die in historischen Meilensteinen wurzelt und sukzessive durch interdisziplinäre Forschungsfortschritte erweitert wurde.<sup>3,5,6</sup>

Der Mechanismus des Lipidtransports bildet dabei die Basis. Zahlreiche Membranproteine und Rezeptoren regulieren die Aufnahme und den Transport von Lipoproteinen bzw. lipidähnlichen Substanzen im Blutkreislauf.<sup>6</sup> Genetische Varianten, die diese Mechanismen beeinflussen, verändern die Konzentration zirkulierender Lipoproteine und damit das kardiovaskuläre Risiko.<sup>169-172</sup> Dieser Effekt ist dosisabhängig und bidirektional. Nukleotid-Polymorphismen des LDL-R, die zu moderat erhöhten Konzentrationen zirkulierender Lipoproteine führen, gehen mit einer moderaten Zunahme des kardiovaskulären Risikos einher.<sup>169</sup> Protektive Mutationen, wie Nonsense-Mutationen im PCSK9-Gen (z.B. C679X), sind hingegen mit einer proportionalen Verringerung des Risikos assoziiert.<sup>148,205,206</sup> Extremfälle, wie eine weitgehende Dysfunktion des LDL-R bei homozygoten FH-Patient\*innen, führen bereits in frühen Lebensdekaden zu kardiovaskulären Ereignissen.<sup>159</sup>

Lange bevor diese genetischen Assoziationen identifiziert wurden, belegten umfangreiche epidemiologische Studien, wie das Framingham-Projekt<sup>1</sup> und die 7-Länder-Studie,<sup>151</sup> einen Zusammenhang zwischen Cholesterinspiegel und dem kardiovaskulären Risiko.

Sowohl Veränderungen des Lebensstils als auch die Pharmakotherapie sind in der Lage das kardiovaskuläre Risiko zu reduzieren. Dutzende streng kontrollierte Goldstandard-Studien haben über Jahre hinweg gezeigt, dass eine medikamentöse Senkung des LDL-C die Rate kardiovaskulärer Ereignisse und die Mortalität signifikant reduzieren kann.<sup>122-127,173-180</sup> Dieser Effekt ist weitgehend unabhängig von der Art der Intervention und zeigt eine vergleichbare Risikoreduktion pro Einheit LDL-C-Senkung.<sup>181</sup> Begleitet wird dieser Effekt durch eine messbare Stabilisierung oder Verringerung atheromatöser Plaques.<sup>253</sup>

Obwohl der genaue atherosklerotische Prozess noch nicht vollständig geklärt ist, gilt die zentrale Rolle der Lipoproteine als gesichert.<sup>5,6,79,80</sup>

Spezifischere Argumente der Cholesterin-Skeptiker\*innen umfassen unter anderem U-förmige Mortalitätskurven bzw. das sogenannte Cholesterin-Paradoxon.<sup>24-46</sup> Studien, die inverse Zusammenhänge zwischen LDL-C und Mortalität aufzeigen, werden häufig angeführt, um die Lipidhypothese zu entkräften.<sup>35,193,194</sup> Diese Daten stammen jedoch meist aus Beobachtungsstudien. Bei näherer Betrachtung wird deutlich, dass diese Ergebnisse eher durch Phänomene wie reverse Kausalität erklärt werden können.<sup>199-202</sup> Zahlreiche katabol wirkende Erkrankungen sind sowohl mit niedrigen LDL-C-Spiegeln als auch mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko assoziiert.<sup>198,199</sup>

Ein weiteres häufiges Argument betrifft potenzielle Gesundheitsrisiken niedriger oder sehr niedriger (<30 mg/dL) Cholesterinkonzentrationen.<sup>24-46</sup> Cholesterin ist ein essenzielles Molekül für eukaryotische Organismen und kann von fast jeder menschlichen Zelle synthetisiert werden.

Weder genetische Varianten, noch pharmakologische Interventionen, die zu einer sehr niedrigen Cholesterinkonzentration führen, zeigen jedoch eindeutige Hinweise auf gesundheitliche Beeinträchtigungen.<sup>204-226</sup>

Obwohl einige Studien eine Assoziation andeuten,<sup>229-232</sup> ist die Partikelgröße der LDL-Moleküle selbst vermutlich kein unabhängiger Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen. Kleine, dichte LDL-Partikel sind häufig mit metabolischen Komorbiditäten assoziiert.<sup>6,231</sup> Nach Anpassung an potenzielle Confounder scheint jedoch die absolute Anzahl der LDL-Partikel der überlegene Prädiktor zu sein.<sup>228,233-</sup>

235

Ein weiteres Argument betrifft den Einfluss von Nahrungsfetten. Viele Lipidskeptiker\*innen sehen keinen Zusammenhang zwischen kardiovaskulären Erkrankungen und gesättigten Fettsäuren.<sup>24-46</sup> Die Studienlage deutet jedoch darauf hin, dass eine erhöhte Aufnahme gesättigter Fettsäuren mit einem Anstieg der LDL-C-Konzentration<sup>240</sup> und einer Zunahme kardiovaskulärer Ereignisse assoziiert ist.<sup>243-245</sup> Ein isokalorischer Ersatz durch ungesättigte Fettsäuren zeigt hingegen einen gegenteiligen, protektiven Effekt.<sup>244,245</sup> Studien wie das Minnesota Coronary Experiment, welches vermeintlich gegenteilige Ergebnisse zeigte, leiden oft unter schwerwiegenden methodologischen Limitationen.<sup>246-249</sup>

Insbesondere Statine werden häufig in einem negativen Licht dargestellt. In der Literatur der Cholesterin-Skeptiker\*innen wird ihnen eine fehlende Wirksamkeit, sowie teils gravierende Nebenwirkungen zugeschrieben. Statine gehören jedoch zu den bestuntersuchten Medikamenten weltweit. Ihre Wirksamkeit in der Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen ist unabstreitbar.<sup>7,72</sup> Vor allem in der Sekundärprävention, aber auch in der Primärprävention, zeigen Statine einen bewiesenen Nutzen.<sup>122,251-266</sup>

Wie bei allen anderen Medikamenten können auch unter der Statintherapie unerwünschte Nebenwirkungen auftreten. Statin assoziierte Muskelsymptome sind die häufigsten Nebenwirkungen.<sup>7</sup> Während epidemiologische Studien eine recht hohe Inzidenz dieser Nebenwirkungen feststellen,<sup>273-276</sup> zeigen sich in streng kontrollierten randomisierten Studien meist nur geringe Unterschiede zur Placebogruppe.<sup>278-283</sup> Ein signifikanter Anteil der berichteten Nebenwirkungen dürfte durch einen Nocebo-Effekt bedingt sein.<sup>286,287</sup>

Statine haben einen geringen, negativen Einfluss auf den Glukosestoffwechsel. Dies führt dazu, dass einige Patient\*innen, vor allem jene mit bereits gestörter Glukosetoleranz, unter der Statintherapie die diagnostische Schwelle zum Diabetes übertreten.<sup>251,259,270,290</sup> Die geringe Erhöhung der Glukoseparameter steht jedoch in keinem Verhältnis zur signifikanten Senkung des kardiovaskulären Risikos, der durch die Modifikation der Lipoproteine erreicht wird. Besonders Patient\*innen mit hohem Risikoprofil profitieren überproportional von einer Lipidmodifikation.<sup>251</sup>

Fazit: Die wissenschaftliche Evidenz für die Lipidhypothese ist überwältigend. Eine Ablehnung lässt sich im Kontext unseres heutigen Wissensstandes nicht rechtfertigen. Die in dieser Arbeit analysierten Argumente erweisen sich bei genauer Betrachtung als **wissenschaftlich nicht fundiert**. In der Literatur der Lipidskeptiker\*innen werden Studienergebnisse häufig selektiv und ohne den notwendigen Kontext präsentiert. Für Laien ist es unmöglich, diese Aussagen korrekt zu bewerten. Die mögliche Konsequenz ist ein erhöhtes Risiko für kardiovaskulären Erkrankungen und eine Zunahme vermeidbarer Todesfälle. Die Kontroverse unterstreicht die Notwendigkeit einer klaren, evidenzbasierten Wissenschaftskommunikation.

Therapieentscheidungen sollten immer auf ärztlicher Basis bzw. auf Grundlage der Empfehlungen renommierter Fachgesellschaften, wie der ESC/EAS, getroffen werden.<sup>7,72</sup>

## 8. Literaturverzeichnis

1. **Mahmood SS**, Levy D, Vasan RS, Wang TJ. The Framingham Heart Study and the epidemiology of cardiovascular disease: a historical perspective. *Lancet*. 2014;383(9921):999-1008. doi:10.1016/S0140-6736(13)61752
2. **Stolberg HO**, Norman G, Trop I. Randomized controlled trials. *AJR Am J Roentgenol*. 2004;183(6):1539-1544. doi:10.2214/ajr.183.6.01831539
3. **Steinberg D**. The Cholesterol Wars: The Skeptics Vs. the Preponderance of Evidence. San Diego, New York, London, Burlington: *Academic Press*; 2007.
4. **Virchow R**. Phlogose und Thrombose im Gefässystem. Gesammelte Abhandlungen zur Wissenschaftlichen Medicin. Frankfurt am Main: *Meidinger Sohn & Comp.*; 1856.
5. **Ference BA**, Ginsberg H.N, Graham I, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J*. 2017;38(32):2459-2472. doi:10.1093/eurheartj/ehx144
6. **Borén J**, Chapman MJ, Krauss RM, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease: pathophysiological, genetic, and therapeutic insights: a consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J*. 2020;41(24):2313-2330. doi:10.1093/eurheartj/ehz962
7. **Mach F**, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk [published correction appears in *Eur Heart J*. 2020 Nov 21;41(44):4255]. *Eur Heart J*. 2020;41(1):111-188. doi:10.1093/eurheartj/ehz455
8. **Grundy SM**, Stone NJ, Bailey .L, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines [published correction appears in *J Am Coll Cardiol*. 2019 Jun 25;73(24):3234-3237]. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(24):3168-3209. doi:10.1016/j.jacc.2018.11.002
9. **Pearson GJ**, Thanassoulis G, Anderson T.J, et al. 2021 Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Dyslipidemia for the Prevention of Cardiovascular Disease in Adults. *Can J Cardiol*. 2021;37(8):1129-1150. doi:10.1016/j.cjca.2021.03.016
10. **Kinoshita M**, Yokote K, Arai H, et al. Japan Atherosclerosis Society (JAS) Guidelines for Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Diseases 2017. *J Atheroscler Thromb*. 2018;25(9):846-984. doi:10.5551/jat.GL2017
11. **Fuentes AV**, Pineda M.D, Venkata K.C.N. Comprehension of Top 200 Prescribed Drugs in the US as a Resource for Pharmacy Teaching, Training and Practice. *Pharmacy (Basel)*. 2018;6(2):43. Published 2018 May 14. doi:10.3390/pharmacy6020043

12. **Kadar N.** Rediscovering Ignaz Philipp Semmelweis (1818-1865). *Am J Obstet Gynecol.* 2019;220(1):26-39. doi:10.1016/j.ajog.2018.11.1084
13. **Meyer R,** Desai SP. Accepting Pain Over Comfort: Resistance to the Use of Anesthesia in the Mid-19th Century. *J Anesth Hist.* 2015;1(4):115-121. doi:10.1016/j.janh.2015.07.027
14. **Kyle RA,** Steensma D.P, Shampo M.A. Barry James Marshall-Discovery of Helicobacter pylori as a Cause of Peptic Ulcer. *Mayo Clin Proc.* 2016;91(5):e67-e68. doi:10.1016/j.mayocp.2016.01.025
15. **HDR UK COALESCE Consortium.** Undervaccination and severe COVID-19 outcomes: meta-analysis of national cohort studies in England, Northern Ireland, Scotland, and Wales. *Lancet.* 2024;403(10426):554-566. doi:10.1016/S0140-6736(23)02467-4
16. **Kotchen TA.** Historical trends and milestones in hypertension research: a model of the process of translational research. *Hypertension.* 2011;58(4):522-538. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.177766
17. **Saklayen MG,** Deshpande N.V. Timeline of History of Hypertension Treatment. *Front Cardiovasc Med.* 2016;3:3. Published 2016 Feb 23. doi:10.3389/fcvm.2016.00003
18. **Leren P,** Helgeland A. Oslo Hypertension Study. *Drugs.* 1986;31 Suppl 1:41-45. doi:10.2165/00003495-198600311-00008
19. **Hay J.** A British Medical Association Lecture on THE SIGNIFICANCE OF A RAISED BLOOD PRESSURE. *Br Med J.* 1931;2(3679):43-47. doi:10.1136/bmj.2.3679.43
20. **McMichael J.** Fats and atheroma: an inquest. *Br Med J.* 1979;1(6157):173-175. doi:10.1136/bmj.1.6157.173
21. **Oliver M.** Dietary cholesterol, plasma cholesterol and coronary heart disease. *Br Heart J.* 1976;38(3):214-218. doi:10.1136/hrt.38.3.214
22. **Ahrens EH Jr.** The diet-heart question in 1985: has it really been settled?. *Lancet.* 1985;1(8437):1085-1087. doi:10.1016/s0140-6736(85)92381-5
23. **Pinckney ER, Pinckney C.** The Cholesterol Controversy. Los Angeles: *Sherburne Press;* 1973.
24. **Colpo A.** Der große Cholesterinschwindel: Warum alles, was man Ihnen über Cholesterin, Diät und Herzinfarkt erzählt hat, falsch ist! [H. & O. Cramer, Übersetzer]. 6. Auflage. Rottenburg: *Kopp Verlag e.k;* 2022.
25. **Kendrick M.** The Great Cholesterol Con: The Truth About What Really Causes Heart Disease and How to Avoid It. Illustrated Edition. London: *John Blake Publishing Ltd;* 2008.
26. **Kendrick M.** A Statin Nation: Damaging Millions in a Brave New Post-Health World. London: *John Blake Publishing Ltd;* 2019.
27. **Kendrick M.** Statins aren't a wonder drug. *The Guardian* [Internet]. 2014 March 23 [cited 2022 May 3]. Available: <https://www.theguardian.com/commentisfree/2014/mar/23/statins-not-wonder-drug-major-diseases>
28. **Boden J,** Sinatra S. The Great Cholesterol Myth: Why Lowering Your Cholesterol Won't Prevent Heart Disease-and the Statin-Free Plan That Will. 2nd edition. Beverly: *Fair Winds Press;* 2020.

29. **Conradi J.** Keine Angst vor Cholesterin!: Was Statine und Co. bei uns anrichten – und was wir stattdessen für Herz und Kreislauf tun können. Rottenburg: *Kopp Verlag*; 2020.
30. **Hartenbach W.** Die Cholesterin- Lüge. Das Märchen vom bösen Cholesterin.35.Edition. München: *F. A. Herbig Verlagsbuchhandlung GmbH*; 2012.
31. **THINCS – The Interneational Network of Cholesterol Skeptics.** Members list of THINCS [Internet]. 2014 [cited 2022 May 3]. Available: <https://thincs.org/members.php>
32. **Rosch P.J,** Kendrick M, Harcombe Z, et al. Lipid Lunacy: Diet delusions and what really causes heart disease. Cwmbran: *Columbus Publishing Ltd*; 2020.
33. **Uffe Ravnskov.** Uffe Ravnskov – The Cholesterol Myths by UffeRavnskov, MD, PhD [Internet]. [date unknown] [cited 2022 May 3]. Available: <https://www.ravnskov.nu/>
34. **ResearchGate.** Uffe RAVNSKOV | MD, PhD, independent investigator | Research profile [Internet]; [date unknown] [cited 2022 May 3]. Available: <https://www.researchgate.net/profile/Uffe-Ravnskov>
35. **Ravnskov U,** Diamond DM, Hama R, et al. Lack of an association or an inverse association between low-density-lipoprotein cholesterol and mortality in the elderly: a systematic review. *BMJ Open.* 2016;6(6):e010401. Published 2016 Jun 12. doi:10.1136/bmjopen-2015-010401
36. **Ravnskov U,** de Lorgeril M, Diamond DM, et al. LDL-C does not cause cardiovascular disease: a comprehensive review of the current literature. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2018;11(10):959-970. doi:10.1080/17512433.2018.1519391
37. **Diamond DM,** Ravnskov U. How statistical deception created the appearance that statins are safe and effective in primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2015;8(2):201-210. doi:10.1586/17512433.2015.1012494
38. **Isenhardt J.** Fat Fiction [video on the internet]. Isenhardt J, director. Isenhardt J, Hadzor T producers. USA: *Indie Rights*; 2020. Available from: <https://www.youtube.com/watch?v=TUADs-CK7vI>
39. **Georget A.** Cholesterin, der große Bluff [video on the internet]. Georget A, director. Frankreich: *Quark & ARTE G.E.I.E*; 2016. Available from: <https://www.youtube.com/watch?v=VjnAlp0e4KM>
40. **ESC Press Office.** ESC Criticizes Dangerous Disinformation Campaign on Statins [Press release]. *European Society of Cardiology* [Internet]. 2017 November 30 [cited 2022 May 4]. Available: <https://www.escardio.org/The-ESC/Press-Office/Press-releases/ESC-Criticizes-Dangerous-Disinformation-Campaign-on-Statins>.
41. **Berry KD.** Lies My Doctor Told Me: Medical Myths That Can Harm Your Health. 2nd Edition. Las Vegas: *Victory Belt Publishing*; 2019.
42. **KenDBerryMD.** Statin Deception (Truth about Cholesterol Medicines) New Study!! [video]. 2022 March 03 [cited 2023 april 18]. Available at: [https://www.youtube.com/watch?v=B6IC9sfn\\_ZM](https://www.youtube.com/watch?v=B6IC9sfn_ZM)
43. **KenDBerryMD.** How Dangerous is Low LDL-Cholesterol? [Low LDL is unhealthy?] [video]. 2022 December 31 [cited 2023 april 18]. Available at: <https://www.youtube.com/watch?v=IRp-V-qgjR4>

44. **Dr Eric Berg DC.** Bad Cholesterol (LDL) is NOT Cholesterol and Is NOT Bad! – Dr.Berg [video]. 2019 May 19 [cited 2023 april 18].  
Available at: <https://www.youtube.com/watch?v=nsISdNI2tWo>
45. **Dr Sten Ekberg.** Your Doctor Is Wrong About Cholesterol [video]. 2021 May 7 [cited 2023 April 18]. Available at: <https://youtu.be/sY48qLI9ZzE>
46. **Sören Schumann - Gesundheit Ganzheitlich.** Arzt rastet aus: Cholesterin-Lüge enthüllt [video]. 2023 October 23 [cited 2024 March 18].  
Available at: <https://www.youtube.com/watch?v=75jXXsJCa78>
47. **Grilli R,** Ramsay C, Minozzi S. Mass media interventions: effects on health services utilisation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002;(1):CD000389.  
doi:10.1002/14651858.CD000389
48. **Niederdeppe J,** Byrne S, Avery RJ, Cantor J. Direct-to-consumer television advertising exposure, diagnosis with high cholesterol, and statin use. *J Gen Intern Med.* 2013;28(7):886-893. doi:10.1007/s11606-013-2379-3
49. **Nelson AJ,** Puri R, Nissen SE. Statins in a Distorted Mirror of Media. *Curr Atheroscler Rep.* 2020;22(8):37. Published 2020 Jun 18. doi:10.1007/s11883-020-00853-9
50. **Abramson JD,** Rosenberg HG, Jewell N, Wright JM. Should people at low risk of cardiovascular disease take a statin? [published correction appears in *BMJ.* 2014;348:g3329]. *BMJ.* 2013;347:f6123. Published 2013 Oct 22. doi:10.1136/bmj.f6123
51. **Malhotra A.** Saturated fat is not the major issue [published correction appears in *BMJ.* 2014;348:g3332]. *BMJ.* 2013;347:f6340. Published 2013 Oct 22. doi:10.1136/bmj.f6340
52. **Matthews A,** Herrett E, Gasparrini A, et al. Impact of statin related media coverage on use of statins: interrupted time series analysis with UK primary care data. *BMJ.* 2016;353:i3283. Published 2016 Jun 28. doi:10.1136/bmj.i3283
53. **Nielsen SF,** Nordestgaard BG. Negative statin-related news stories decrease statin persistence and increase myocardial infarction and cardiovascular mortality: a nationwide prospective cohort study. *Eur Heart J.* 2016;37(11):908-916. doi:10.1093/eurheartj/ehv641
54. **Schaffer AL,** Buckley NA, Dobbins TA, Banks E, Pearson SA. The crux of the matter: Did the ABC's Catalyst program change statin use in Australia?. *Med J Aust.* 2015;202(11):591-595. doi:10.5694/mja15.00103
55. **Saib A,** Sabbah L, Perdrix L, Blanchard D, Danchin N, Puymirat E. Evaluation of the impact of the recent controversy over statins in France: the EVANS study. *Arch Cardiovasc Dis.* 2013;106(10):511-516. doi:10.1016/j.acvd.2013.06.053
56. **Kocas C,** Abaci O, Kocas BB, et al. The role of media on statin adherence. *Int J Cardiol.* 2015;201:139. doi:10.1016/j.ijcard.2015.07.095
57. **De Vera MA,** Bhole V, Burns LC, Lacaille D. Impact of statin adherence on cardiovascular disease and mortality outcomes: a systematic review. *Br J Clin Pharmacol.* 2014;78(4):684-698. doi:10.1111/bcp.12339

58. **Rodriguez F**, Maron DJ, Knowles JW, Virani SS, Lin S, Heidenreich PA. Association of Statin Adherence With Mortality in Patients With Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *JAMA Cardiol.* 2019;4(3):206-213. doi:10.1001/jamacardio.2018.4936
59. **Daraz L**, Morrow AS, Ponce OJ, et al. Can Patients Trust Online Health Information? A Meta-narrative Systematic Review Addressing the Quality of Health Information on the Internet. *J Gen Intern Med.* 2019;34(9):1884-1891. doi:10.1007/s11606-019-05109-0
60. **Kravitz RL**, Bell RA. Media, messages, and medication: strategies to reconcile what patients hear, what they want, and what they need from medications. *BMC Med Inform Decis Mak.* 2013;13 Suppl 3(Suppl 3):S5. doi:10.1186/1472-6947-13-S3-S5
61. **Google Trends**. "Cholesterol Myth" [Internet]. [cited 30.04.2024]. Available at: <https://trends.google.de/trends/>
62. **Stefan**. Eine tolle Entscheidungshilfe in Bezug auf Statine/Cholesterinsenker – Kundenrezension von „Der große Cholesterinschwindel“ [Internet]. *Amazon.de*. 2023 April 15 [cited 2024 Februar 12]. Available: <https://tinyurl.com/4pdsbvje>
63. **WHO**. Global Health Estimates 2020: Deaths by Cause, Age, Sex, by Country and by Region, 2000-2019 [Internet]. Geneva, Switzerland: *World Health Organization*; 2020 [cited 2022 May 6]. Available: <https://tinyurl.com/5dz2sek9>
64. **Medizinische Universität Graz**. Richtlinie für die Erstellung einer Diplomarbeit oder Masterarbeit [Internet]. *Medizinische Universität Graz*; 2014 [updated 2023 June 21; cited 2024 March 03]. Available: <https://tinyurl.com/5n77z52k>
65. **Olvera Lopez E**, Ballard BD, Jan A. Cardiovascular Disease. In: StatPearls. Treasure Island (FL): *StatPearls Publishing*; August 22, 2023.
66. **Vaduganathan M**, Mensah GA, Turco JV, Fuster V, Roth GA. The Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk: A Compass for Future Health. *J Am Coll Cardiol.* 2022;80(25):2361-2371. doi:10.1016/j.jacc.2022.11.005
67. **Kuznetsova T**. Sex Differences in Epidemiology of Cardiac and Vascular Disease. *Adv Exp Med Biol.* 2018;1065:61-70. doi:10.1007/978-3-319-77932-4\_4
68. **Roth GA**, Mensah GA, Johnson CO, et al. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990-2019: Update From the GBD 2019 Study [published correction appears in *J Am Coll Cardiol.* 2021 Apr 20;77(15):1958-1959]. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76(25):2982-3021. doi:10.1016/j.jacc.2020.11.010
69. **Khaing W**, Vallibhakara SA, Attia J, McEvoy M, Thakkinstian A. Effects of education and income on cardiovascular outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol.* 2017;24(10):1032-1042. doi:10.1177/2047487317705916
70. **Mathers CD**, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med.* 2006;3(11):e442. doi:10.1371/journal.pmed.0030442
71. **Bloom DE**, Cafiero ET, Jané-Llopis, et al. The Global Economic Burden of Noncommunicable Diseases. Geneva, Switzerland: *World Economic Forum*; 2011 [cited 2022 march 3]. Available: <https://tinyurl.com/bdctrvve>

72. **Visseren FLJ**, Mach F, Smulders YM, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice [published correction appears in *Eur Heart J*. 2022 Nov 7;43(42):4468]. *Eur Heart J*. 2021;42(34):3227-3337. doi:10.1093/eurheartj/ehab484
73. **Di Cesare M**, Bennett JE, Best N, Stevens GA, Danaei G, Ezzati M. The contributions of risk factor trends to cardiometabolic mortality decline in 26 industrialized countries. *Int J Epidemiol*. 2013;42(3):838-848. doi:10.1093/ije/dyt063
74. **Yusuf S**, Hawken S, Ounpuu S, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004;364(9438):937-952. doi:10.1016/S0140-6736(04)17018-9
75. **O'Donnell MJ**, Chin SL, Rangarajan S, et al; INTERSTROKE Investigators. Global and regional effects of potentially modifiable risk factors associated with acute stroke in 32 countries (INTERSTROKE): a case-control study. *Lancet*. 2016; 388:761–775. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30506-2.
76. **Yusuf S**, Joseph P, Rangarajan S, et al. Modifiable risk factors, cardiovascular disease, and mortality in 155 722 individuals from 21 high-income, middle-income, and low-income countries (PURE): a prospective cohort study [published correction appears in *Lancet*. 2020 Mar 7;395(10226):784]. *Lancet*. 2020;395(10226):795-808. doi:10.1016/S0140-6736(19)32008-2
77. **Kuulasmaa K**, Tunstall-Pedoe H, Dobson A, et al. Estimation of contribution of changes in classic risk factors to trends in coronary-event rates across the WHO MONICA Project populations. *Lancet*. 2000;355(9205):675-687. doi:10.1016/s0140-6736(99)11180-2
78. **Global Cardiovascular Risk Consortium**, Magnussen C, Ojeda FM, et al. Global Effect of Modifiable Risk Factors on Cardiovascular Disease and Mortality. *N Engl J Med*. 2023;389(14):1273-1285. doi:10.1056/NEJMoa2206916
79. **Linton MRF**, Yancey PG, Davies SS, et al. The Role of Lipids and Lipoproteins in Atherosclerosis. [Updated 2019 Jan 3]. In: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, et al., editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): *MDText.com, Inc.*; 2000-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK343489>
80. **Jebari-Benslaiman S**, Galicia-García U, Larrea-Sebal A, et al. Pathophysiology of Atherosclerosis. *Int J Mol Sci*. 2022;23(6):3346. Published 2022 Mar 20. doi:10.3390/ijms23063346
81. **Burdge GC**, Calder PC. Introduction to fatty acids and lipids. *World Rev Nutr Diet*. 2015;112:1-16. doi:10.1159/000365423
82. **Huff T**, Boyd B, Jialal I. Physiology, Cholesterol. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; March 6, 2023.
83. **Alves-Bezerra M**, Cohen DE. Triglyceride Metabolism in the Liver. *Compr Physiol*. 2017;8(1):1-8. Published 2017 Dec 12. doi:10.1002/cphy.c170012
84. **AMBOSS GmbH**. Lipoproteine, Grundlagen der Lipoproteine [Internet]. *AMBOSS GmbH*; 2024 [updated 2024 June 26; cited 2024 June 28]. Available: <https://next.amboss.com/de/article/on008g?q=dyslipid%C3%A4mien&m=X8b9Ov>

85. **Mahley RW**, Innerarity TL, Rall SC Jr, Weisgraber KH. Plasma lipoproteins: apolipoprotein structure and function. *J Lipid Res.* 1984;25(12):1277-1294.
86. **Borén J**, Williams KJ. The central role of arterial retention of cholesterol-rich apolipoprotein-B-containing lipoproteins in the pathogenesis of atherosclerosis: a triumph of simplicity. *Curr Opin Lipidol.* 2016;27(5):473-483. doi:10.1097/MOL.0000000000000330
87. **Kronenberg F**, Mora S, Stroes ESG, et al. Lipoprotein(a) in atherosclerotic cardiovascular disease and aortic stenosis: a European Atherosclerosis Society consensus statement. *Eur Heart J.* 2022;43(39):3925-3946. doi:10.1093/eurheartj/ehac361
88. **Abumrad NA**, Davidson NO. Role of the gut in lipid homeostasis. *Physiol Rev.* 2012;92(3):1061-1085. doi:10.1152/physrev.00019.2011
89. **Tiwari S**, Siddiqi SA. Intracellular trafficking and secretion of VLDL. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2012;32(5):1079-1086. doi:10.1161/ATVBAHA.111.241471
90. **Dallinga-Thie GM**, Franssen R, Mooij HL, et al. The metabolism of triglyceride-rich lipoproteins revisited: new players, new insight. *Atherosclerosis.* 2010;211(1):1-8. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2009.12.027
91. **Segrest JP**, Jones MK, De Loof H, Dashti N. Structure of apolipoprotein B-100 in low density lipoproteins. *J Lipid Res.* 2001;42(9):1346-1367.
92. **Defesche JC**. Low-density lipoprotein receptor--its structure, function, and mutations. *Semin Vasc Med.* 2004;4(1):5-11. doi:10.1055/s-2004-822993
93. **Goldstein JL**, Brown MS. The LDL receptor. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2009;29(4):431-438. doi:10.1161/ATVBAHA.108.179564
94. **Horton JD**, Cohen JC, Hobbs HH. PCSK9: a convertase that coordinates LDL catabolism. *J Lipid Res.* 2009;50 Suppl(Suppl):S172-S177. doi:10.1194/jlr.R800091-JLR200
95. **Rader DJ**. Molecular regulation of HDL metabolism and function: implications for novel therapies. *J Clin Invest.* 2006;116(12):3090-3100. doi:10.1172/JCI30163
96. **Ouimet M**, Barrett TJ, Fisher EA. HDL and Reverse Cholesterol Transport. *Circ Res.* 2019;124(10):1505-1518. doi:10.1161/CIRCRESAHA.119.312617
97. **Balder JW**, Rimbart A, Zhang X, et al. Genetics, Lifestyle, and Low-Density Lipoprotein Cholesterol in Young and Apparently Healthy Women. *Circulation.* 2018;137(8):820-831. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032479
98. **Pilia G**, Chen WM, Scuteri A, et al. Heritability of cardiovascular and personality traits in 6,148 Sardinians. *PLoS Genet.* 2006;2(8):e132. doi:10.1371/journal.pgen.0020132
99. **Pappan N**, Awosika AO, Rehman A. Dyslipidemia. [Updated 2024 Mar 4]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): *StatPearls Publishing*; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560891/>
100. **McGowan MP**, Hosseini Dehkordi SH, Moriarty PM, Duell PB. Diagnosis and Treatment of Heterozygous Familial Hypercholesterolemia. *J Am Heart Assoc.* 2019;8(24):e013225. doi:10.1161/JAHA.119.013225

101. **Kramer AI**, Akioyamen LE, Lee S, et al. Major adverse cardiovascular events in homozygous familial hypercholesterolaemia: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol.* 2022;29(5):817-828. doi:10.1093/eurjpc/zwab224
102. **Scheidt-Nave C**, Du Y, Knopf H, et al. Verbreitung von Fettstoffwechselstörungen bei Erwachsenen in Deutschland: Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1) [Prevalence of dyslipidemia among adults in Germany: results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS 1)]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz.* 2013;56(5-6):661-667. doi:10.1007/s00103-013-1670-0
103. **NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC)**. Repositioning of the global epicentre of non-optimal cholesterol. *Nature.* 2020;582(7810):73-77. doi:10.1038/s41586-020-2338-1
104. **Czypionka T**, Reiss M, Reitzinger S. Volkswirtschaftliche Kosten der Hypercholesterinämie in Österreich [Internet]. Wien: Institut für Höhere Studien (IHS) – Wien; 2022 [cited 2023 June 18]. Available: <https://irihs.ihs.ac.at/id/eprint/6213/3/ihs-report-2022-czypionka-et-al-kosten-hypercholesterinaemie-oesterreich.pdf>
105. **Martin SS**, Blaha MJ, Elshazly MB, et al. Friedewald-estimated versus directly measured low-density lipoprotein cholesterol and treatment implications. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(8):732-739. doi:10.1016/j.jacc.2013.01.079
106. **Whelton SP**, Meeusen JW, Donato LJ, et al. Evaluating the atherogenic burden of individuals with a Friedewald-estimated low-density lipoprotein cholesterol <70 mg/dL compared with a novel low-density lipoprotein estimation method. *J Clin Lipidol.* 2017;11(4):1065-1072. doi:10.1016/j.jacl.2017.05.005
107. Langlois MR, Descamps OS, van der Laarse A, et al. Clinical impact of direct HDLc and LDLc method bias in hypertriglyceridemia. A simulation study of the EAS-EFLM Collaborative Project Group. *Atherosclerosis.* 2014;233(1):83-9. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2013.12.016
108. **SCORE2 working group and ESC Cardiovascular risk collaboration**. SCORE2 risk prediction algorithms: new models to estimate 10-year risk of cardiovascular disease in Europe. *Eur Heart J.* 2021;42(25):2439-2454. doi:10.1093/eurheartj/ehab309
109. **Libby P**, Buring JE, Badimon L, et al. Atherosclerosis. *Nat Rev Dis Primers.* 2019;5(1):56. Published 2019 Aug 16. doi:10.1038/s41572-019-0106-z
110. **Emerging Risk Factors Collaboration**, Di Angelantonio E, Gao P, et al. Lipid-related markers and cardiovascular disease prediction. *JAMA.* 2012;307(23):2499-2506. doi:10.1001/jama.2012.6571
111. **Langlois MR**, Chapman MJ, Cobbaert C, et al. Quantifying Atherogenic Lipoproteins: Current and Future Challenges in the Era of Personalized Medicine and Very Low Concentrations of LDL Cholesterol. A Consensus Statement from EAS and EFLM. *Clin Chem.* 2018;64(7):1006-1033. doi:10.1373/clinchem.2018.287037
112. **Nordestgaard BG**, Varbo A. Triglycerides and cardiovascular disease. *Lancet.* 2014;384(9943):626-635. doi:10.1016/S0140-6736(14)61177-6

113. **Burgess S**, Ference BA, Staley JR, et al. Association of LPA Variants With Risk of Coronary Disease and the Implications for Lipoprotein(a)-Lowering Therapies: A Mendelian Randomization Analysis. *JAMA Cardiol.* 2018;3(7):619-627. doi:10.1001/jamacardio.2018.1470
114. **Langlois MR**, Nordestgaard BG. Which Lipids Should Be Analyzed for Diagnostic Workup and Follow-up of Patients with Hyperlipidemias?. *Curr Cardiol Rep.* 2018;20(10):88. Published 2018 Aug 17. doi:10.1007/s11886-018-1036-1
115. **Mozaffarian D**, Aro A, Willett WC. Health effects of trans-fatty acids: experimental and observational evidence. *Eur J Clin Nutr.* 2009;63 Suppl 2:S5-S21. doi:10.1038/sj.ejcn.1602973
116. **Mensink RP**, Zock PL, Kester AD, Katan MB. Effects of dietary fatty acids and carbohydrates on the ratio of serum total to HDL cholesterol and on serum lipids and apolipoproteins: a meta-analysis of 60 controlled trials. *Am J Clin Nutr.* 2003;77(5):1146-1155. doi:10.1093/ajcn/77.5.1146
117. **Schwingshackl L**, Bogensberger B, Benčić A, Knüppel S, Boeing H, Hoffmann G. Effects of oils and solid fats on blood lipids: a systematic review and network meta-analysis. *J Lipid Res.* 2018;59(9):1771-1782. doi:10.1194/jlr.P085522
118. **Berger S**, Raman G, Vishwanathan R, Jacques PF, Johnson EJ. Dietary cholesterol and cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr.* 2015;102(2):276-294. doi:10.3945/ajcn.114.100305
119. **Estruch R**, Ros E, Salas-Salvadó J, et al. Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet Supplemented with Extra-Virgin Olive Oil or Nuts. *N Engl J Med.* 2018;378(25):e34. doi:10.1056/NEJMoa1800389
120. **Maeda K**, Noguchi Y, Fukui T. The effects of cessation from cigarette smoking on the lipid and lipoprotein profiles: a meta-analysis. *Prev Med.* 2003;37(4):283-290. doi:10.1016/s0091-7435(03)00110-5
121. **Stefanick ML**, Mackey S, Sheehan M, Ellsworth N, Haskell WL, Wood PD. Effects of diet and exercise in men and postmenopausal women with low levels of HDL cholesterol and high levels of LDL cholesterol. *N Engl J Med.* 1998;339(1):12-20. doi:10.1056/NEJM199807023390103
122. **Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration**, Baigent C, Blackwell L, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet.* 2010;376(9753):1670-1681. doi:10.1016/S0140-6736(10)61350-5
123. **Cannon CP**, Blazing MA, Giugliano RP, et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med.* 2015;372(25):2387-2397. doi:10.1056/NEJMoa1410489
124. **Pandor A**, Ara RM, Tumur I, et al. Ezetimibe monotherapy for cholesterol lowering in 2,722 people: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Intern Med.* 2009;265(5):568-580. doi:10.1111/j.1365-2796.2008.02062.x

125. **Schmidt AF**, Pearce LS, Wilkins JT, Overington JP, Hingorani AD, Casas JP. PCSK9 monoclonal antibodies for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;4(4):CD011748. Published 2017 Apr 28. doi:10.1002/14651858.CD011748.pub2
126. **Sabatine MS**, Giugliano RP, Keech AC, et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med.* 2017;376(18):1713-1722. doi:10.1056/NEJMoa1615664
127. **Schwartz GG**, Steg PG, Szarek M, et al. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med.* 2018;379(22):2097-2107. doi:10.1056/NEJMoa1801174
128. **O'Donoghue ML**, Giugliano RP, Wiviott SD, et al. Long-Term Evolocumab in Patients With Established Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *Circulation.* 2022;146(15):1109-1119. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.122.061620
129. **Chandramahanti S**, Patel P, Farzam K. Bempedoic Acid. [Updated 2024 Feb 28]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): *StatPearls Publishing*; 2024. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK594232/>
130. **Nissen SE**, Lincoff AM, Brennan D, et al. Bempedoic Acid and Cardiovascular Outcomes in Statin-Intolerant Patients. *N Engl J Med.* 2023;388(15):1353-1364. doi:10.1056/NEJMoa2215024
131. **Ray KK**, Wright RS, Kallend D, et al. Two Phase 3 Trials of Inclisiran in Patients with Elevated LDL Cholesterol. *N Engl J Med.* 2020;382(16):1507-1519. doi:10.1056/NEJMoa1912387
132. **Rokitansky C**. A manual of pathological anatomy. *Sydenham Soc.* 1852; 4:261–272.
133. **Virchow R**. Phlogose und Thrombose im Gefäßsystem. Gesammelte Abhandlungen zur Wissenschaftlichen Medizin. Frankfurt: *Meidinger Sohn & Co*; 1856.
134. **Windaus A**. Über den Gehalt normaler und atheromatöser Aorten an Cholesterin und Cholesterinestern. *Hoppe-Seyler's Zeitschrift für physiologische Chemie.* 1910; 67:174.
135. **Anitschkow N**, Chalataw S. Ueber experimentelle Cholesterinsteatose und ihre Bedeutung fuer die Entstehung einiger pathologischer Prozesse. *Zentrbl Allg Pathol Pathol Anat* 1913; 24:1–9.
136. **Schoenheimer R**, Breusch F. Synthesis and destruction of cholesterol in the organism. *J. Biol. Chem.* 1933; 103:439-448.
137. **Bloch K**. The biological synthesis of cholesterol. *Science.* 1965; 150:19-28.
138. **Bucher NL**, Overath P, Lynen F. beta-Hydroxy-beta-methyl-glutaryl coenzyme A reductase, cleavage and condensing enzymes in relation to cholesterol formation in rat liver. *Biochim Biophys Acta.* 1960;40:491-501. doi:10.1016/0006-3002(60)91390-1
139. **Gofman JW**, Delalla O, Glazier F. The serum lipoprotein transport system in health, metabolic disorders, atherosclerosis and coronary heart disease. *Plasma.* 1954; 2:413-484.
140. **Gofman JW**, Rubin L, McGinley JP, Jones HB. Hyperlipoproteinemia. *Am J Med.* 1954;17(4):514-520. doi:10.1016/0002-9343(54)90126-6

141. **Goldstein JL**, Brown MS. The LDL receptor. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2009;29(4):431-438. doi:10.1161/ATVBAHA.108.179564
142. **Brown MS**, Goldstein JL. A receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis. *Science.* 1986;232(4746):34-47. doi:10.1126/science.3513311
143. **Brown MS**, Goldstein JL. Lipoprotein metabolism in the macrophage: implications for cholesterol deposition in atherosclerosis. *Annu Rev Biochem.* 1983;52:223-261. doi:10.1146/annurev.bi.52.070183.001255
144. **Endo A**, Kuroda M, Tanzawa K. Competitive inhibition of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase by ML-236A and ML-236B fungal metabolites, having hypocholesterolemic activity. *FEBS Lett.* 1976;72(2):323-326. doi:10.1016/0014-5793(76)80996-9
145. **Endo A**. A historical perspective on the discovery of statins. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci.* 2010;86(5):484-493. doi:10.2183/pjab.86.484
146. **Goldstein JL**, DeBose-Boyd RA, Brown MS. Protein sensors for membrane sterols. *Cell.* 2006;124(1):35-46. doi:10.1016/j.cell.2005.12.022
147. **Abifadel M**, Varret M, Rabès JP, et al. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. *Nat Genet.* 2003;34(2):154-156. doi:10.1038/ng1161
148. **Cohen JC**, Boerwinkle E, Mosley TH Jr, Hobbs HH. Sequence variations in PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease. *N Engl J Med.* 2006;354(12):1264-1272. doi:10.1056/NEJMoa054013
149. **Kannel WB**, Dawber TR, Kagan A et al. Factors of risk in the development of coronary heart disease--six year follow-up experience. The Framingham Study. *Ann Intern Med.* 1961;55:33-50. doi:10.7326/0003-4819-55-1-33
150. **Gordon T**, Castelli WP, Hjortland MC et al. High density lipoprotein as a protective factor against coronary heart disease. The Framingham Study. *Am J Med.* 1977;62(5):707-714. doi:10.1016/0002-9343(77)90874-9
151. **Keys A**. Seven Countries: A Multivariate Analysis of Death and Coronary Heart Disease. Cambridge, MA: *Harvard University Press*; 1980.
152. **Emerging Risk Factors Collaboration**, Di Angelantonio E, Sarwar N, et al. Major lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease. *JAMA.* 2009;302(18):1993-2000. doi:10.1001/jama.2009.1619
153. **Müller C**. Xanthomata, hypercholesterolemia, angina pectoris. *Acta Med. Scand.* 1938; 89:75-84
154. **Müller C**. Angina Pectoris In Hereditary Xanthomatosis. *Arch Intern Med (Chic).* 1939;64(4):675-700. doi:10.1001/archinte.1939.00190040016002
155. **Beheshti SO**, Madsen CM, Varbo A, Nordestgaard BG. Worldwide Prevalence of Familial Hypercholesterolemia: Meta-Analyses of 11 Million Subjects. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75(20):2553-2566. doi:10.1016/j.jacc.2020.03.057
156. **Khachadurian AK**. The inheritance of essential familial hypercholesterolemia. *Am J Med.* 1964;37:402-407. doi:10.1016/0002-9343(64)90196-2

157. **Benn M**, Watts GF, Tybjærg-Hansen A, Nordestgaard BG. Mutations causative of familial hypercholesterolaemia: screening of 98 098 individuals from the Copenhagen General Population Study estimated a prevalence of 1 in 217. *Eur Heart J*. 2016;37(17):1384-1394. doi:10.1093/eurheartj/ehw028
158. **Nordestgaard BG**, Chapman MJ, Humphries SE, et al. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society [published correction appears in *Eur Heart J*. 2020 Dec 14;41(47):4517. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa166]. *Eur Heart J*. 2013;34(45):3478-90a doi:10.1093/eurheartj/ehv273
159. **Cuchel M**, Bruckert E, Ginsberg HN, et al. Homozygous familial hypercholesterolaemia: new insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management. A position paper from the Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J*. 2014;35(32):2146-2157. doi:10.1093/eurheartj/ehu274
160. **Schmidt HH**, Hill S, Makariou EV, Feuerstein IM, Dugi KA, Hoeg JM. Relation of cholesterol-year score to severity of calcific atherosclerosis and tissue deposition in homozygous familial hypercholesterolemia. *Am J Cardiol*. 1996;77(8):575-580. doi:10.1016/s0002-9149(97)89309-5
161. **Raal FJ**, Pilcher GJ, Waisberg R, Buthelezi EP, et al. Low-density lipoprotein cholesterol bulk is the pivotal determinant of atherosclerosis in familial hypercholesterolemia. *Am J Cardiol*. 1999;83(9):1330-1333. doi:10.1016/s0002-9149(99)00095-8
162. **Masoura C**, Pitsavos C, Aznaouridis K et al. Arterial endothelial function and wall thickness in familial hypercholesterolemia and familial combined hyperlipidemia and the effect of statins. A systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis*. 2011;214(1):129-138. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2010.10.008
163. **Wiegman A**, Gidding SS, Watts GF, et al. Familial hypercholesterolaemia in children and adolescents: gaining decades of life by optimizing detection and treatment. *Eur Heart J*. 2015;36(36):2425-2437. doi:10.1093/eurheartj/ehv157
164. **Yu Y**, Chen L, Zhang H, et al. Association Between Familial Hypercholesterolemia and Risk of Cardiovascular Events and Death in Different Cohorts: A Meta-Analysis of 1.1 Million Subjects. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:860196. Published 2022 Jun 21. doi:10.3389/fcvm.2022.860196
165. **Benn M**, Nordestgaard BG, Grande P, Schnohr P, Tybjaerg-Hansen A. PCSK9 R46L, low-density lipoprotein cholesterol levels, and risk of ischemic heart disease: 3 independent studies and meta-analyses. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(25):2833-2842. doi:10.1016/j.jacc.2010.02.044
166. **Teslovich TM**, Musunuru K, Smith AV, et al. Biological, clinical and population relevance of 95 loci for blood lipids. *Nature*. 2010;466(7307):707-713. doi:10.1038/nature09270

167. **Versmissen J**, Oosterveer DM, Yazdanpanah M, et al. Efficacy of statins in familial hypercholesterolaemia: a long term cohort study. *BMJ*. 2008;337:a2423. Published 2008 Nov 11. doi:10.1136/bmj.a2423
168. **Lawlor DA**, Harbord RM, Sterne JA, Timpson N, Davey Smith G. Mendelian randomization: using genes as instruments for making causal inferences in epidemiology. *Stat Med*. 2008;27(8):1133-1163. doi:10.1002/sim.3034
169. **Ference BA**, Yoo W, Alesh I, et al. Effect of long-term exposure to lower low-density lipoprotein cholesterol beginning early in life on the risk of coronary heart disease: a Mendelian randomization analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(25):2631-2639. doi:10.1016/j.jacc.2012.09.017
170. **Holmes MV**, Asselbergs FW, Palmer TM, et al. Mendelian randomization of blood lipids for coronary heart disease. *Eur Heart J*. 2015;36(9):539-550. doi:10.1093/eurheartj/ehv571
171. **Ference BA**, Kastelein JJP, Ray KK, et al. Association of Triglyceride-Lowering LPL Variants and LDL-C-Lowering LDLR Variants With Risk of Coronary Heart Disease. *JAMA*. 2019;321(4):364-373. doi:10.1001/jama.2018.20045
172. **Ference BA**, Majeed F, Penumetcha R, Flack JM, Brook RD. Effect of naturally random allocation to lower low-density lipoprotein cholesterol on the risk of coronary heart disease mediated by polymorphisms in NPC1L1, HMGCR, or both: a 2 × 2 factorial Mendelian randomization study. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(15):1552-1561. doi:10.1016/j.jacc.2015.02.020
173. **Leren P**. The effect of plasma-cholesterol-lowering diet in male survivors of myocardial infarction. A controlled clinical trial. *Bull N Y Acad Med*. 1968;44(8):1012-1020.
174. **Leren P**. The Oslo diet-heart study. Eleven-year report. *Circulation*. 1970;42(5):935-942. doi:10.1161/01.cir.42.5.935
175. **The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results**. I. Reduction in incidence of coronary heart disease. *JAMA*. 1984;251(3):351-364. doi:10.1001/jama.1984.03340270029025
176. **The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results**. II. The relationship of reduction in incidence of coronary heart disease to cholesterol lowering. *JAMA*. 1984;251(3):365-374.
177. **Scandinavian Simvastatin Survival Study Group**. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet*. 1994;344(8934):1383-1389.
178. **Navarese EP**, Robinson JG, Kowalewski M, et al. Association Between Baseline LDL-C Level and Total and Cardiovascular Mortality After LDL-C Lowering: A Systematic Review and Meta-analysis [published correction appears in *JAMA*. 2018 Oct 2;320(13):1387. doi: 10.1001/jama.2018.12240]. *JAMA*. 2018;319(15):1566-1579. doi:10.1001/jama.2018.2525
179. **Ference BA**, Cannon CP, Landmesser U et al. Reduction of low-density lipoprotein-cholesterol and cardiovascular events with proprotein convertase subtilisin-kexin type 9 (PCSK9) inhibitors and statins: an analysis of FOURIER, SPIRE, and the Cholesterol

- Treatment Trialists Collaboration. *Eur Heart J*. 2018;39(27):2540-2545. doi:10.1093/eurheartj/ehx450
180. **O'Donoghue ML**, Giugliano RP, Wiviott SD, et al. Long-Term Evolocumab in Patients With Established Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *Circulation*. 2022;146(15):1109-1119. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.122.061620
181. **Steg PG**, Szarek M, Bhatt DL, et al. Effect of Alirocumab on Mortality After Acute Coronary Syndromes [published correction appears in *Circulation*. 2019 Jul 23;140(4):e171. doi:10.1161/CIR.0000000000000712]. *Circulation*. 2019;140(2):103-112. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038840
182. **Silverman MG**, Ference BA, Im K, et al. Association Between Lowering LDL-C and Cardiovascular Risk Reduction Among Different Therapeutic Interventions: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2016;316(12):1289-1297. doi:10.1001/jama.2016.13985
183. **Ference BA**, Braunwald E, Catapano AL. The LDL cumulative exposure hypothesis: evidence and practical applications. *Nat Rev Cardiol*. 2024;21(10):701-716. doi:10.1038/s41569-024-01039-5
184. **Ference BA**, Graham I, Tokgozoglu L, Catapano AL. Impact of Lipids on Cardiovascular Health: JACC Health Promotion Series. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(10):1141-1156. doi:10.1016/j.jacc.2018.06.046
185. **Fernández-Friera L**, Fuster V, López-Melgar B, et al. Normal LDL-Cholesterol Levels Are Associated With Subclinical Atherosclerosis in the Absence of Risk Factors [published correction appears in *J Am Coll Cardiol*. 2018 Feb 6;71(5):588-589. doi:10.1016/j.jacc.2017.12.042]. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(24):2979-2991. doi:10.1016/j.jacc.2017.10.024
186. **Nissen SE**, Nicholls SJ, Sipahi I, et al. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial. *JAMA*. 2006;295(13):1556-1565. doi:10.1001/jama.295.13.jpc60002
187. **Nicholls SJ**, Ballantyne CM, Barter PJ, et al. Effect of two intensive statin regimens on progression of coronary disease. *N Engl J Med*. 2011;365(22):2078-2087. doi:10.1056/NEJMoa1110874
188. **Smilde TJ**, van Wissen S, Wollersheim H, Trip MD, Kastelein JJ, Stalenhoef AF. Effect of aggressive versus conventional lipid lowering on atherosclerosis progression in familial hypercholesterolaemia (ASAP): a prospective, randomised, double-blind trial. *Lancet*. 2001;357(9256):577-581. doi:10.1016/s0140-6736(00)04053-8
189. **Nissen SE**, Tuzcu EM, Schoenhagen P, et al. Statin therapy, LDL cholesterol, C-reactive protein, and coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2005;352(1):29-38. doi:10.1056/NEJMoa042000
190. **Nicholls SJ**, Puri R, Anderson T, et al. Effect of Evolocumab on Progression of Coronary Disease in Statin-Treated Patients: The GLAGOV Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016;316(22):2373-2384. doi:10.1001/jama.2016.16951

191. **Sabatine MS**, Wiviott SD, Im K, Murphy SA, Giugliano RP. Efficacy and Safety of Further Lowering of Low-Density Lipoprotein Cholesterol in Patients Starting With Very Low Levels: A Meta-analysis. *JAMA Cardiol.* 2018;3(9):823-828. doi:10.1001/jamacardio.2018.2258
192. **Tian X**, Zhang N, Tse G, Li G, Sun Y, Liu T. Association between lipoprotein(a) and premature atherosclerotic cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J Open.* 2024;4(3):oeae031. Published 2024 Apr 26. doi:10.1093/ehjopen/oeae031
193. **Vainshelboim B**, Myers J. Dyslipidemia paradox: Analysis from the veterans exercise testing study. *PLoS One.* 2023;18(7):e0287923. Published 2023 Jul 19. doi:10.1371/journal.pone.0287923
194. **Yi SW**, Yi JJ, Ohrr H. Total cholesterol and all-cause mortality by sex and age: a prospective cohort study among 12.8 million adults. *Sci Rep.* 2019;9(1):1596. Published 2019 Feb 7. doi:10.1038/s41598-018-38461-y
195. **Burns PB**, Rohrich RJ, Chung KC. The levels of evidence and their role in evidence-based medicine. *Plast Reconstr Surg.* 2011;128(1):305-310. doi:10.1097/PRS.0b013e318219c171
196. **Winter JE**, MacInnis RJ, Wattanapenpaiboon N, Nowson CA. BMI and all-cause mortality in older adults: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr.* 2014;99(4):875-890. doi:10.3945/ajcn.113.068122
197. **Wilke T**, Mueller S, Groth A, et al. Treatment-dependent and treatment-independent risk factors associated with the risk of diabetes-related events: a retrospective analysis based on 229,042 patients with type 2 diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol.* 2015;14:14. Published 2015 Feb 3. doi:10.1186/s12933-015-0179-2
198. **Soran H**, Ho JH, Durrington PN. Acquired low cholesterol: diagnosis and relevance to safety of low LDL therapeutic targets. *Curr Opin Lipidol.* 2018;29(4):318-326. doi:10.1097/MOL.0000000000000526
199. **Steinberg D**. Statin treatment does not cause cancer. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52(14):1148-1149. doi:10.1016/j.jacc.2008.06.036
200. **Iribarren C**, Reed DM, Chen R, Yano K, Dwyer JH. Low serum cholesterol and mortality. Which is the cause and which is the effect?. *Circulation.* 1995;92(9):2396-2403. doi:10.1161/01.cir.92.9.2396
201. **Schubert J**, Lindahl B, Melhus H, et al. Elevated low-density lipoprotein cholesterol: An inverse marker of morbidity and mortality in patients with myocardial infarction. *J Intern Med.* 2023;294(5):616-627. doi:10.1111/joim.13656
202. **Budzyński J**, Tojek K, Wustrau B, et al. The "cholesterol paradox" among inpatients - retrospective analysis of medical documentation. *Arch Med Sci Atheroscler Dis.* 2018;3:e46-e57. Published 2018 Mar 27. doi:10.5114/amsad.2018.74736
203. **Goldstein LB**, Toth PP, Dearborn-Tomazos JL, et al. Aggressive LDL-C Lowering and the Brain: Impact on Risk for Dementia and Hemorrhagic Stroke: A Scientific Statement From the American Heart Association [published correction appears in *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2023 Nov;43(11):e490. doi: 10.1161/ATV.000000000000165]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2023;43(10):e404-e442. doi:10.1161/ATV.000000000000164

204. **Karagiannis AD**, Mehta A, Dhindsa DS, et al. How low is safe? The frontier of very low (<30 mg/dL) LDL cholesterol. *Eur Heart J.* 2021;42(22):2154-2169. doi:10.1093/eurheartj/ehaa1080
205. **Hooper AJ**, Marais AD, Tanyanyiwa DM, Burnett JR. The C679X mutation in PCSK9 is present and lowers blood cholesterol in a Southern African population. *Atherosclerosis.* 2007;193(2):445-448. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2006.08.039
206. **Zhao Z**, Tuakli-Wosornu Y, Lagace TA, et al. Molecular characterization of loss-of-function mutations in PCSK9 and identification of a compound heterozygote. *Am J Hum Genet.* 2006;79(3):514-523. doi:10.1086/507488
207. **Ference BA**, Robinson JG, Brook RD, et al. Variation in PCSK9 and HMGCR and Risk of Cardiovascular Disease and Diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375(22):2144-2153. doi:10.1056/NEJMoa1604304
208. **Bonnefond A**, Yengo L, Le May C, et al. The loss-of-function PCSK9 p.R46L genetic variant does not alter glucose homeostasis. *Diabetologia.* 2015;58(9):2051-2055. doi:10.1007/s00125-015-3659-8
209. **Minicocci I**, Santini S, Cantisani V, et al. Clinical characteristics and plasma lipids in subjects with familial combined hypolipidemia: a pooled analysis. *J Lipid Res.* 2013;54(12):3481-3490. doi:10.1194/jlr.P039875
210. **Stitzel NO**, Khera AV, Wang X, et al. ANGPTL3 Deficiency and Protection Against Coronary Artery Disease. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69(16):2054-2063. doi:10.1016/j.jacc.2017.02.030
211. **Giugliano RP**, Wiviott SD, Blazing MA, et al. Long-term Safety and Efficacy of Achieving Very Low Levels of Low-Density Lipoprotein Cholesterol : A Prespecified Analysis of the IMPROVE-IT Trial. *JAMA Cardiol.* 2017;2(5):547-555. doi:10.1001/jamacardio.2017.0083
212. **Giugliano RP**, Pedersen TR, Park JG, et al. Clinical efficacy and safety of achieving very low LDL-cholesterol concentrations with the PCSK9 inhibitor evolocumab: a prespecified secondary analysis of the FOURIER trial. *Lancet.* 2017;390(10106):1962-1971. doi:10.1016/S0140-6736(17)32290-0
213. **Gaba P**, O'Donoghue ML, Park JG, et al. Association Between Achieved Low-Density Lipoprotein Cholesterol Levels and Long-Term Cardiovascular and Safety Outcomes: An Analysis of FOURIER-OLE. *Circulation.* 2023;147(16):1192-1203. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.122.063399
214. **Robinson JG**, Rosenson RS, Farnier M, et al. Safety of Very Low Low-Density Lipoprotein Cholesterol Levels With Alirocumab: Pooled Data From Randomized Trials. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69(5):471-482. doi:10.1016/j.jacc.2016.11.037
215. **Vega GL**, Weiner MF, Lipton AM, et al. Reduction in levels of 24S-hydroxycholesterol by statin treatment in patients with Alzheimer disease. *Arch Neurol.* 2003;60(4):510-515. doi:10.1001/archneur.60.4.5101
216. **Pärn A**, Olsen D, Tuvikene J, et al. PCSK9 deficiency alters brain lipid composition without affecting brain development and function. *Front Mol Neurosci.* 2023;15:1084633. Published 2023 Jan 17. doi:10.3389/fnmol.2022.1084633

217. **Ott BR**, Daiello LA, Dahabreh IJ, et al. Do statins impair cognition? A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Gen Intern Med.* 2015;30(3):348-358. doi:10.1007/s11606-014-3115-3
218. **Adhikari A**, Tripathy S, Chuzi S, Peterson J, Stone NJ. Association between statin use and cognitive function: A systematic review of randomized clinical trials and observational studies. *J Clin Lipidol.* 2021;15(1):22-32.e12. doi:10.1016/j.jacl.2020.10.007
219. **Giugliano RP**, Mach F, Zavitz K, et al. Cognitive Function in a Randomized Trial of Evolocumab. *N Engl J Med.* 2017;377(7):633-643. doi:10.1056/NEJMoa1701131
220. **Zimmerman A**, O'Donoghue M, Ran X, et al. Long-Term Neurocognitive Safety of LDL-C Lowering With Evolocumab: Open-Label Extension Data From FOURIER. *Circulation.* 2023;148(Suppl\_1). doi:10.1161/circ.148.suppl\_1.14714
221. **Giugliano RP**, Pedersen TR, Saver JL, et al. Stroke Prevention With the PCSK9 (Proprotein Convertase Subtilisin-Kexin Type 9) Inhibitor Evolocumab Added to Statin in High-Risk Patients With Stable Atherosclerosis. *Stroke.* 2020;51(5):1546-1554. doi:10.1161/STROKEAHA.119.027759
222. **Wang X**, Dong Y, Qi X, Huang C, Hou L. Cholesterol levels and risk of hemorrhagic stroke: a systematic review and meta-analysis. *Stroke.* 2013;44(7):1833-1839. doi:10.1161/STROKEAHA.113.001326
223. **Iso H**, Jacobs DR Jr, Wentworth D, Neaton JD, Cohen JD. Serum cholesterol levels and six-year mortality from stroke in 350,977 men screened for the multiple risk factor intervention trial. *N Engl J Med.* 1989;320(14):904-910. doi:10.1056/NEJM198904063201405
224. **Sabouret P**, Angoulvant D, Cannon CP, Banach M. Low levels of low-density lipoprotein cholesterol, intracerebral haemorrhage, and other safety issues: is there still a matter of debate?. *Eur Heart J Open.* 2022;2(4):oeac038. Published 2022 Jun 7. doi:10.1093/ehjopen/oeac038
225. **Amarenco P**, Bogousslavsky J, Callahan A 3rd, et al. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack [published correction appears in *N Engl J Med.* 2018 Jun 13;378(25):2450. doi: 10.1056/NEJMr180019]. *N Engl J Med.* 2006;355(6):549-559. doi:10.1056/NEJMoa061894
226. **Goldstein LB**, Amarenco P, Szarek M, et al. Hemorrhagic stroke in the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels study. *Neurology.* 2008;70(24 Pt 2):2364-2370. doi:10.1212/01.wnl.0000296277.63350.77
227. **Banach M**, Shekoohi N, Mikhailidis DP, Lip GYH, Hernandez AV, Mazidi M. Relationship between low-density lipoprotein cholesterol, lipid-lowering agents and risk of stroke: a meta-analysis of observational studies ( $n = 355,591$ ) and randomized controlled trials ( $n = 165,988$ ). *Arch Med Sci.* 2022;18(4):912-929. Published 2022 Jan 19. doi:10.5114/aoms/145970
228. **Sniderman AD**, Thanassoulis G, Glavinovic T, et al. Apolipoprotein B Particles and Cardiovascular Disease: A Narrative Review. *JAMA Cardiol.* 2019;4(12):1287-1295. doi:10.1001/jamacardio.2019.3780/

229. **Cromwell WC**, Otvos JD. Low-density lipoprotein particle number and risk for cardiovascular disease. *Curr Atheroscler Rep*. 2004;6(5):381-387. doi:10.1007/s11883-004-0050-5
230. **Austin MA**, Breslow JL, Hennekens CH, Buring JE, Willett WC, Krauss RM. Low-density lipoprotein subclass patterns and risk of myocardial infarction. *JAMA*. 1988;260(13):1917-1921.
231. **Sacks FM**, Campos H. Clinical review 163: Cardiovascular endocrinology: Low-density lipoprotein size and cardiovascular disease: a reappraisal. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(10):4525-4532. doi:10.1210/jc.2003-030636
232. **Mora S**. Advanced lipoprotein testing and subfractionation are not (yet) ready for routine clinical use. *Circulation*. 2009;119(17):2396-2404. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.819359
233. **Mora S**, Szklo M, Otvos JD, et al. LDL particle subclasses, LDL particle size, and carotid atherosclerosis in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Atherosclerosis*. 2007;192(1):211-217. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2006.05.007
234. **Parish S**, Offer A, Clarke R, et al. Lipids and lipoproteins and risk of different vascular events in the MRC/BHF Heart Protection Study. *Circulation*. 2012;125(20):2469-2478. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.073684
235. **Otvos JD**, Collins D, Freedman DS, et al. Low-density lipoprotein and high-density lipoprotein particle subclasses predict coronary events and are favorably changed by gemfibrozil therapy in the Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Intervention Trial. *Circulation*. 2006;113(12):1556-1563. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.565135
236. **Paiker JE**, Raal FJ, Waisberg R, Buthelezi EP. Quantity versus quality of LDL cholesterol in patients with familial hypercholesterolemia--which is more important?. *Clin Chim Acta*. 2001;314(1-2):167-173. doi:10.1016/s0009-8981(01)00688-x
237. **Astrup A**, Magkos F, Bier DM, et al. Saturated Fats and Health: A Reassessment and Proposal for Food-Based Recommendations: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(7):844-857. doi:10.1016/j.jacc.2020.05.077
238. **Siri-Tarino PW**, Sun Q, Hu FB, Krauss RM. Meta-analysis of prospective cohort studies evaluating the association of saturated fat with cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr*. 2010;91(3):535-546. doi:10.3945/ajcn.2009.27725
239. **Willett W**. Nutritional epidemiology: issues and challenges. *Int J Epidemiol*. 1987;16(2):312-317. doi:10.1093/ije/16.2.312
240. **Mensink RP**. Effects of saturated fatty acids on serum lipids and lipoproteins: a systematic review and regression analysis. Geneva: *World Health Organization*;2016.
241. **Fernandez ML**, West KL. Mechanisms by which dietary fatty acids modulate plasma lipids. *J Nutr*. 2005;135(9):2075-2078. doi:10.1093/jn/135.9.2075
242. **Ruuth M**, Lahelma M, Luukkonen PK, et al. Overfeeding Saturated Fat Increases LDL (Low-Density Lipoprotein) Aggregation Susceptibility While Overfeeding Unsaturated Fat Decreases Proteoglycan-Binding of Lipoproteins. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2021;41(11):2823-2836. doi:10.1161/ATVBAHA.120.315766

243. **Wang DD**, Li Y, Chiuve SE, et al. Association of Specific Dietary Fats With Total and Cause-Specific Mortality. *JAMA Intern Med.* 2016;176(8):1134-1145. doi:10.1001/jamainternmed.2016.2417
244. **Sacks FM**, Lichtenstein AH, Wu JHY, et al. Dietary Fats and Cardiovascular Disease: A Presidential Advisory From the American Heart Association [published correction appears in *Circulation*. 2017 Sep 5;136(10):e195. doi: 10.1161/CIR.0000000000000529]. *Circulation*. 2017;136(3):e1-e23. doi:10.1161/CIR.0000000000000510
245. **Hooper L**, Martin N, Jimoh OF, Kirk C, Foster E, Abdelhamid AS. Reduction in saturated fat intake for cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;8(8):CD011737. Published 2020 Aug 21. doi:10.1002/14651858.CD011737.pub3
246. **Frantz ID Jr**, Dawson EA, Ashman PL, et al. Test of effect of lipid lowering by diet on cardiovascular risk. The Minnesota Coronary Survey. *Arteriosclerosis*. 1989;9(1):129-135. doi:10.1161/01.atv.9.1.129
247. **Ramsden CE**, Zamora D, Majchrzak-Hong S, et al. Re-evaluation of the traditional diet-heart hypothesis: analysis of recovered data from Minnesota Coronary Experiment (1968-73) [published correction appears in *BMJ*. 2024 Jun 28;385:q1450. doi: 10.1136/bmj.q1450]. *BMJ*. 2016;353:i1246. Published 2016 Apr 12. doi:10.1136/bmj.i1246
248. **Broste S**. Lifetable Analysis of the Minnesota Coronary Survey. *University of Minnesota*, 1981.
249. **Beinortas T**, Mahtani KR, Nunan D. Rapid response to: Re-evaluation of the traditional diet-heart hypothesis: analysis of recovered data from Minnesota Coronary Experiment (1968-73). *BMJ*. 2016;353:i1246.
250. **Silva TJ**, Barrera-Arellano D, Ribeiro APB. Margarines: Historical approach, technological aspects, nutritional profile, and global trends. *Food Res Int.* 2021;147:110486. doi:10.1016/j.foodres.2021.110486
251. **Collins R**, Reith C, Emberson J, et al. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy [published correction appears in *Lancet*. 2017 Feb 11;389(10069):602. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31468-4]. *Lancet*. 2016;388(10059):2532-2561. doi:10.1016/S0140-6736(16)31357-5
252. **Wang N**, Woodward M, Huffman MD, Rodgers A. Compounding Benefits of Cholesterol-Lowering Therapy for the Reduction of Major Cardiovascular Events: Systematic Review and Meta-Analysis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2022;15(6):e008552. doi:10.1161/CIRCOUTCOMES.121.008552
253. **Dawson LP**, Lum M, Nerleker N, Nicholls SJ, Layland J. Coronary Atherosclerotic Plaque Regression: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2022;79(1):66-82. doi:10.1016/j.jacc.2021.10.035
254. **Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration**. Efficacy and safety of statin therapy in older people: a meta-analysis of individual participant data from 28 randomised controlled trials. *Lancet*. 2019;393(10170):407-415. doi:10.1016/S0140-6736(18)31942-1

255. **Byrne P**, Demasi M, Jones M, Smith SM, O'Brien KK, DuBroff R. Evaluating the Association Between Low-Density Lipoprotein Cholesterol Reduction and Relative and Absolute Effects of Statin Treatment: A Systematic Review and Meta-analysis [published correction appears in *JAMA Intern Med.* 2022 May 1;182(5):579. doi: 10.1001/jamainternmed.2022.1671]. *JAMA Intern Med.* 2022;182(5):474-481. doi:10.1001/jamainternmed.2022.0134
256. **Domanski MJ**, Tian X, Wu CO, et al. Time Course of LDL Cholesterol Exposure and Cardiovascular Disease Event Risk. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76(13):1507-1516. doi:10.1016/j.jacc.2020.07.059
257. **Boekholdt SM**, Hovingh GK, Mora S, et al. Very low levels of atherogenic lipoproteins and the risk for cardiovascular events: a meta-analysis of statin trials. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64(5):485-494. doi:10.1016/j.jacc.2014.02.615
258. **Noordzij M**, van Diepen M, Caskey FC, Jager KJ. Relative risk versus absolute risk: one cannot be interpreted without the other [published correction appears in *Nephrol Dial Transplant.* 2022 Apr 25;37(5):1001. doi: 10.1093/ndt/gfab291]. *Nephrol Dial Transplant.* 2017;32(suppl\_2):ii13-ii18. doi:10.1093/ndt/gfw465
259. **Ridker PM**, Danielson E, Fonseca FA, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med.* 2008;359(21):2195-2207. doi:10.1056/NEJMoa0807646
260. **Grinspoon SK**, Fitch KV, Zanni MV, et al. Pitavastatin to Prevent Cardiovascular Disease in HIV Infection. *N Engl J Med.* 2023;389(8):687-699. doi:10.1056/NEJMoa2304146
261. **Shepherd J**, Cobbe SM, Ford I, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med.* 1995;333(20):1301-1307. doi:10.1056/NEJM199511163332001
262. **Ford I**, Murray H, McCowan C, Packard CJ. Long-Term Safety and Efficacy of Lowering Low-Density Lipoprotein Cholesterol With Statin Therapy: 20-Year Follow-Up of West of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation.* 2016;133(11):1073-1080. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.019014
263. **Viñas Esmel E**, Naval Álvarez J, Sacanella Meseguer E. The Legacy Effect in the Prevention of Cardiovascular Disease. *Nutrients.* 2020;12(11):3227. Published 2020 Oct 22. doi:10.3390/nu12113227
264. **Sever PS**, Dahlöf B, Poulter NR, et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial--Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet.* 2003;361(9364):1149-1158. doi:10.1016/S0140-6736(03)12948-0
265. **Hsia J**, MacFadyen JG, Monyak J, Ridker PM. Cardiovascular event reduction and adverse events among subjects attaining low-density lipoprotein cholesterol <50 mg/dl with rosuvastatin. The JUPITER trial (Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin). *J Am Coll Cardiol.* 2011;57(16):1666-1675. doi:10.1016/j.jacc.2010.09.082

266. **Chou R**, Cantor A, Dana T, et al. Statin Use for the Primary Prevention of Cardiovascular Disease in Adults: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2022;328(8):754-771. doi:10.1001/jama.2022.12138
267. **Xu W**, Lee AL, Lam CLK, Danaei G, Wan EYF. Benefits and Risks Associated With Statin Therapy for Primary Prevention in Old and Very Old Adults: Real-World Evidence From a Target Trial Emulation Study [published correction appears in *Ann Intern Med*. 2024 Aug;177(8):1144. doi: 10.7326/ANNALS-24-01062]. *Ann Intern Med*. 2024;177(6):701-710. doi:10.7326/M24-0004
268. **Joseph J**, Pajewski NM, Dolor RJ, et al. Pragmatic evaluation of events and benefits of lipid lowering in older adults (PREVENTABLE): Trial design and rationale. *J Am Geriatr Soc*. 2023;71(6):1701-1713. doi:10.1111/jgs.18312
269. **Zoungas S**, Curtis A, Spark S, et al. Statins for extension of disability-free survival and primary prevention of cardiovascular events among older people: protocol for a randomised controlled trial in primary care (STAREE trial). *BMJ Open*. 2023;13:e069915. doi:10.1136/bmjopen-2022-069915
270. **Mach F**, Ray KK, Wiklund O, et al. Adverse effects of statin therapy: perception vs. the evidence - focus on glucose homeostasis, cognitive, renal and hepatic function, haemorrhagic stroke and cataract. *Eur Heart J*. 2018;39(27):2526-2539. doi:10.1093/eurheartj/ehy182
271. **Stroes ES**, Thompson PD, Corsini A, et al. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy-European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management. *Eur Heart J*. 2015;36(17):1012-1022. doi:10.1093/eurheartj/ehv043
272. **Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration**. Effect of statin therapy on muscle symptoms: an individual participant data meta-analysis of large-scale, randomised, double-blind trials [published correction appears in *Lancet*. 2022 Oct 8;400(10359):1194. doi: 10.1016/S0140-6736(22)01891-8]. *Lancet*. 2022;400(10355):832-845. doi:10.1016/S0140-6736(22)01545-8
273. **Bruckert E**, Hayem G, Dejager S, Yau C, Bégaud B. Mild to moderate muscular symptoms with high-dosage statin therapy in hyperlipidemic patients--the PRIMO study. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2005;19(6):403-414. doi:10.1007/s10557-005-5686-z
274. **El-Salem K**, Ababneh B, Rudnicki S, et al. Prevalence and risk factors of muscle complications secondary to statins. *Muscle Nerve*. 2011;44(6):877-881. doi:10.1002/mus.22205
275. **Zhang H**, Plutzky J, Skentzos S, et al. Discontinuation of statins in routine care settings: a cohort study. *Ann Intern Med*. 2013;158(7):526-534. doi:10.7326/0003-4819-158-7-201304020-00004
276. **Cohen JD**, Brinton EA, Ito MK, Jacobson TA. Understanding Statin Use in America and Gaps in Patient Education (USAGE): an internet-based survey of 10,138 current and former statin users. *J Clin Lipidol*. 2012;6(3):208-215. doi:10.1016/j.jacl.2012.03.003

277. **Law M**, Rudnicka AR. Statin safety: a systematic review. *Am J Cardiol.* 2006;97(8A):52C-60C. doi:10.1016/j.amjcard.2005.12.010
278. **Finegold JA**, Manisty CH, Goldacre B, Barron AJ, Francis DP. What proportion of symptomatic side effects in patients taking statins are genuinely caused by the drug? Systematic review of randomized placebo-controlled trials to aid individual patient choice. *Eur J Prev Cardiol.* 2014;21(4):464-474. doi:10.1177/2047487314525531
279. **Parker BA**, Capizzi JA, Grimaldi AS, et al. Effect of statins on skeletal muscle function. *Circulation.* 2013;127(1):96-103. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.112.136101
280. **Heart Protection Study Collaborative Group**. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2002;360(9326):7-22. doi:10.1016/S0140-6736(02)09327-3
281. **Prieto-Merino D**, Smeeth L, Staa TP, Roberts I. Dangers of non-specific composite outcome measures in clinical trials. *BMJ.* 2013;347:f6782. Published 2013 Nov 22. doi:10.1136/bmj.f6782
282. **Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration**. Effect of statin therapy on muscle symptoms: an individual participant data meta-analysis of large-scale, randomised, double-blind trials [published correction appears in *Lancet.* 2022 Oct 8;400(10359):1194. doi:10.1016/S0140-6736(22)01891-8]. *Lancet.* 2022;400(10355):832-845. doi:10.1016/S0140-6736(22)01545-8
283. **Stroes ES**, Thompson PD, Corsini A, et al. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy-European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management. *Eur Heart J.* 2015;36(17):1012-1022. doi:10.1093/eurheartj/ehv043
284. **Tobert JA**, Newman CB. The nocebo effect in the context of statin intolerance. *J Clin Lipidol.* 2016;10(4):739-747. doi:10.1016/j.jacl.2016.05.002
285. **Faasse K**, Petrie KJ. The nocebo effect: patient expectations and medication side effects. *Postgrad Med J.* 2013;89(1055):540-546. doi:10.1136/postgradmedj-2012-131730
286. **Gupta A**, Thompson D, Whitehouse A, et al. Adverse events associated with unblinded, but not with blinded, statin therapy in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid-Lowering Arm (ASCOT-LLA): a randomised double-blind placebo-controlled trial and its non-randomised non-blind extension phase. *Lancet.* 2017;389(10088):2473-2481. doi:10.1016/S0140-6736(17)31075-9
287. **Wood FA**, Howard JP, Finegold JA, et al. N-of-1 Trial of a Statin, Placebo, or No Treatment to Assess Side Effects. *N Engl J Med.* 2020;383(22):2182-2184. doi:10.1056/NEJMc2031173
288. **Zhang H**, Plutzky J, Skentzos S, et al. Discontinuation of statins in routine care settings: a cohort study. *Ann Intern Med.* 2013;158(7):526-534. doi:10.7326/0003-4819-158-7-201304020-00004
289. **Österreichische Diabetes Gesellschaft**. Diabetes Mellitus – Leitlinien für die Praxis 2023 (Kurzversion). *Österreichische Diabetes Gesellschaft.* 2023.  
Available: <https://www.oedg.at/pdf/OEDG-Leitlinien-2023-Kurzversion.pdf>

290. **Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration.** Effects of statin therapy on diagnoses of new-onset diabetes and worsening glycaemia in large-scale randomised blinded statin trials: an individual participant data meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2024;12(5):306-319. doi:10.1016/S2213-8587(24)00040-8
291. **Waters DD,** Ho JE, Boekholdt SM, et al. Cardiovascular event reduction versus new-onset diabetes during atorvastatin therapy: effect of baseline risk factors for diabetes [published correction appears in *J Am Coll Cardiol.* 2014 Nov 4;64(18):1970]. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61(2):148-152. doi:10.1016/j.jacc.2012.09.042
292. **Nielsen SF,** Nordestgaard BG. Statin use before diabetes diagnosis and risk of microvascular disease: a nationwide nested matched study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014;2(11):894-900. doi:10.1016/S2213-8587(14)70173-1
293. **Swerdlow DI,** Preiss D, Kuchenbaecker KB, et al. HMG-coenzyme A reductase inhibition, type 2 diabetes, and bodyweight: evidence from genetic analysis and randomised trials. *Lancet.* 2015;385(9965):351-361. doi:10.1016/S0140-6736(14)61183-1