

Abb. 3.1 Studiendesign mit Ein- und Ausschlusskriterien

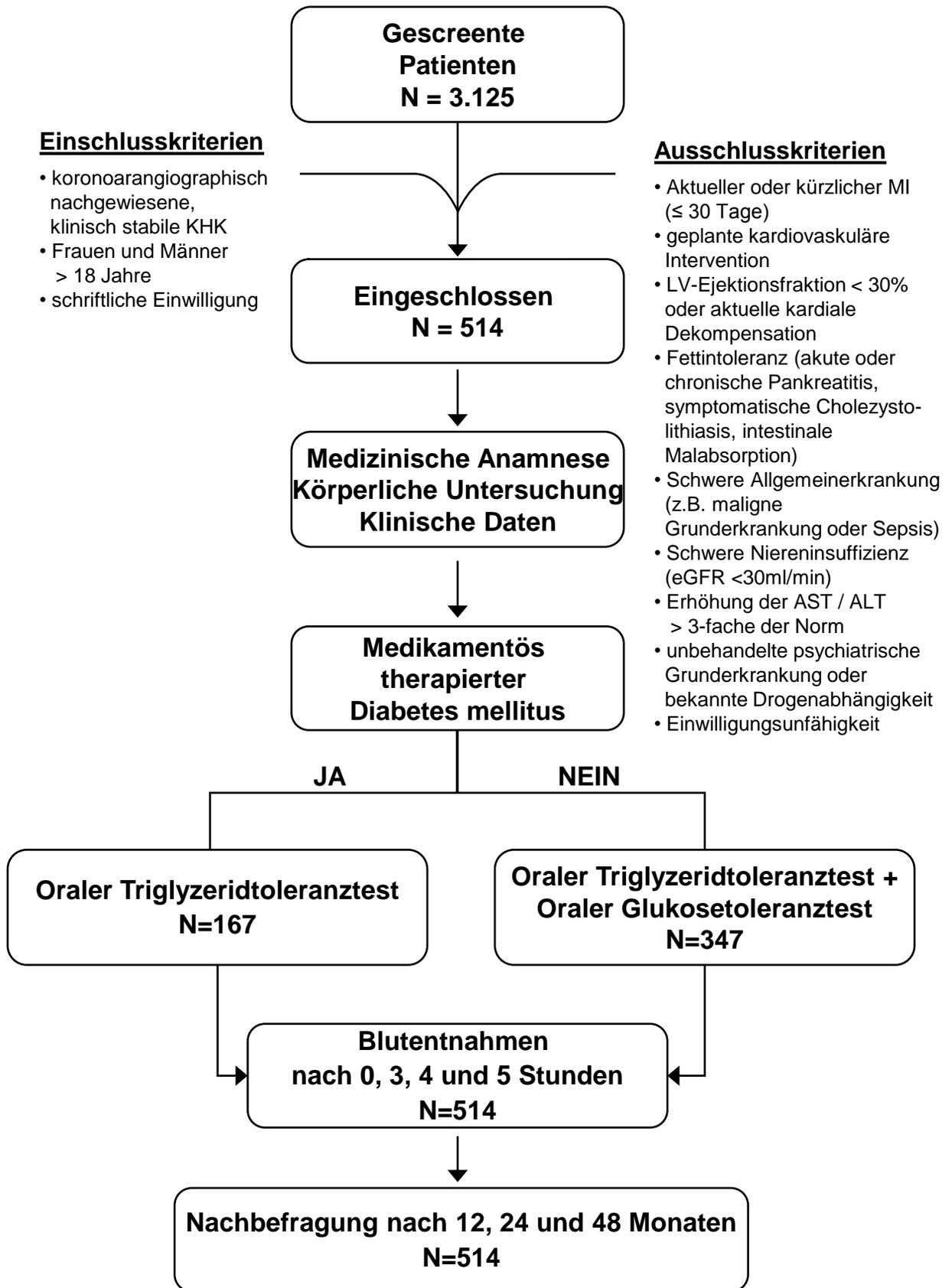


Abb. 3: Flussdiagramm mit Ein- und Ausschlusskriterien der Homburg Cream & Sugar Studie. Abkürzungen: KHK = koronare Herzerkrankung, MI = Myokardinfarkt, LV = Linker Ventrikel, eGFR = geschätzte glomeruläre Filtrationsrate, AST = Aspartat-Aminotransferase, ALT = Alanin-Aminotransferase.

Tab. 4.1 Basischarakteristika der Studienpopulation

Allgemein

N = 514	<i>Prozentuale Angabe (Anzahl)</i>
Alter (in Jahren)	<i>Mittelwert (Spannweite)</i>
Männlich	68.4 (36.5, 87.2)
Weiblich	82.9 (426)
	17.1 (88)

Medizinische Anamnese

Früherer Myokardinfarkt	42.8 (223)
Bypass-Operation	12.2 (63)
Früherer Apoplex (oder TIA)	10.7 (55)
Periphere arterielle Verschlusskrankheit	8.9 (46)

Medikation

Thrombozytenaggregationshemmer	97.3 (500)
ACE-Hemmer / AT1-Antagonisten	95.5 (490)
Beta-Blocker	93.5 (479)
Diuretika	43.9 (225)
Statine	94.6 (486)

Klinische Charakteristika

Nikotinabusus (aktiv)	18.9 (97)
Regelmäßiger Alkoholkonsum	23.9 (123)
Positive Familienanamnese	31.7 (164)
Arterieller Bluthochdruck	92.9 (477)
Systolischer Bluthochdruck (mmHg)	125.0 (80.0, 190.0)
Diastolischer Bluthochdruck (mmHg)	80.0 (45.0, 105.0)
LV-Ejektionsfraktion (%) *	65.0 (21.0, 89.0)
Herzfrequenz (min ⁻¹)	65.0 (35.0, 105.0)
Body Mass Index (kg/m ²)	28.4 (19.8, 42.2)
Hüftumfang (cm)	102.0 (73.0, 139.0)
Waist-to-hip-ratio	1.0 (0.7, 1.4)

Metabolische Charakteristika

Normal Glukose-Toleranz	24.5 (126)
Gestörte Glukose-Toleranz	29.2 (150)
Diabetes mellitus	46.3 (238)
Metabolisches Syndrom	60.5 (311)
Nüchtern-Glukose (mg/dl)	110 (61.0, 275.0)
Nüchtern-Insulin (µIU/ml)	8.5 (2.0, 120.0)
HbA1c (%) *	5.9 (4.6, 14.0)
Gesamtcholesterin (mg/dl)	167.0 (95.0, 318.0)
HDL-Cholesterin (mg/dl)	43.0 (14.0, 109.0)
LDL-Cholesterin (mg/dl)	100.0 (30.0, 224.0)
Nicht-HDL Cholesterin (mg/dl)	123.0 (45.0, 300.0)
Nüchtern-Triglyceride (mg/dl)	126.0 (49.0, 2484.0)
Postprandiales TG-Maximum (mg/dl)	238.5 (68.0, 2902.0)
Absolutes Δ TG (mg/dl)	112.0 (-115.0, 951.0)
Relatives TG Maximum (%)	183.8 (86.0, 504.7)
Area under the curve (mg/dl/5Std.)	905.0 (288.5, 10321.0)
Inkrementelle AUC (mg/dl/5Std.)	265.5 (0.0, 1522.0)
CRP (mg/l)	2.2 (0.9, 4.9)

Tab. 4.1 Verteilung der Basischarakteristika bei den 514 Patienten der HCS-Studie. Angabe kategorischer Variablen der als Rate bezogen auf die Gesamtkohorte. Angabe stetiger Variablen als Median und 25%-75%-Spannweite. TIA = transitorische ischämische Attacke, ACE = Angiotensin converting Enzyme, AT1 = Angiotensin II Type 1 Rezeptor. LV = linker Ventrikel, CRP = C-reaktives Protein. Aktiver Nikotinkonsum = aktueller Nikotinkonsum oder weniger als 12 Monate zurückliegend. Regelmäßiger Alkoholkonsum = Alkohol >3x/Woche. Nicht HDL-Cholesterin = Gesamt-Cholesterin minus HDL-C. Postprandialer TG-Metabolismus: ppTG – absolutes postprandiales TG Maximum (in mg/dl), absΔTG – absoluter TG Anstieg (in mg/dl), relative TG - relatives postprandiales TG Maximum (%), maximale TG/Nüchtern TGx100). AUC – area under the curve (mg/dl/5 Std.) und inkrementelle AUC (mg/dl/5 Std. unter Abzug des Baseline-Wertes).

*Die Ejektionsfraktion fehlte bei 18 Patienten, der HbA1c-Wert bei 23 Patienten.

Tab. 4.2 Verteilung der Charakteristika zwischen Terzilen der Nüchtern-TG

	1	2	3	
Nüchtern-TG-Wert (mg/dl)	< 106	106-150	> 150	P-Wert
Gruppengröße	34.2 (176)	32.5 (167)	33.3 (171)	
Alter (in Jahren)	70.1 (43.8, 87.1)	69.0 (40.9, 87.1)	64.0 (36.5, 87.2)	<0.0001
Männlich	81.8 (144)	83.2 (139)	83.6 (143)	0.90
Medizinische Anamnese				
Früherer Myokardinfarkt	42.0 (74)	42.5 (71)	45.6 (78)	0.77
Bypass-Operation	14.2 (25)	9.6 (16)	12.9 (22)	0.41
Apoplex (oder TIA)	9.7 (17)	13.2 (22)	9.4 (16)	0.46
Periphere arterielle Verschlusskrankheit	6.8 (12)	8.4 (14)	11.7 (20)	0.27
Medikation				
Thrombozytenaggregationshemmer	94.9 (167)	99.4 (166)	97.7 (167)	0.034
ACE-Hemmer / AT1-Antagonisten	96.0 (168)	95.2 (159)	95.3 (163)	0.93
Beta-Blocker	92.0 (162)	93.4 (156)	94.2 (161)	0.73
Diuretika	45.7 (80)	38.3 (64)	47.4 (81)	0.20
Statine	94.9 (167)	95.8 (160)	93.0 (159)	0.50
Klinische Charakteristika				
Nikotinabusus (aktiv)	15.3 (27)	15.6 (26)	25.7 (44)	0.020
Regelmäßiger Alkoholkonsum	26.7 (47)	26.3 (44)	18.7 (32)	0.15
Positive Familienanamnese	27.3 (48)	29.9 (50)	38.0 (65)	0.086
Arterieller Bluthochdruck	90.3 (159)	94.0 (157)	94.2 (161)	0.30
Systolischer Bluthochdruck (mmHg)	120.0 (90.0, 190.0)	125 (90.0, 170.0)	130.0 (80.0, 175.0)	0.27
Diastolischer Bluthochdruck (mmHg)	70.0 (45.0, 100.0)	80.0 (50.0, 100.0)	80.0 (50.0, 105.0)	0.0001
LV-Ejektionsfraktion (%) *	66.0 (31.0, 89.0)	65.0 (38.0, 88.0)	64.0 (31.0, 89.0)	0.42
Herzfrequenz(min-1)	64.0 (35.0, 96.0)	64.0 (48.0, 105.0)	68.0 (50.0, 88.0)	0.049
Body Mass Index (kg/m ²)	27.5 (20.8, 40.2)	28.1 (19.8, 41.3)	30.1 (20.1, 42.2)	<0.0001
Taillenumfang (cm)	100.0 (73.0, 131.0)	102.0 (79.0, 136.0)	107 (84.0, 139.0)	<0.0001
Waist-to-hip-ratio	1.0 (0.7, 1.2)	1.0 (0.8, 1.2)	1.0 (0.9, 1.4)	0.0003
Metabolische Charakteristika				
Normale Glukose-Toleranz	39.2 (69)	26.3 (44)	7.6 (13)	<0.0001
Gestörte Glukose Toleranz	22.7 (40)	28.7 (48)	36.3 (62)	0.021
Diabetes mellitus	38.1 (67)	44.9 (75)	56.1 (96)	0.0030
Metabolisches Syndrom	42.0 (74)	49.7 (83)	90.1 (154)	<0.0001
Nüchtern-Glukose (mg/dl)	106.0 (61.0, 201.0)	109.0 (83.0, 266.0)	118 (85.0, 275.0)	<0.0001
Nüchtern-Insulin (µIU/ml)	6.3 (2.0, 41.7)	7.7 (2.0, 120.0)	11.6 (2.0, 120.0)	0.0001
HbA1c (%)*	5.7 (4.6, 9.1)	5.9 (4.8, 10.4)	6.0 (4.7, 14.0)	0.0001
Gesamtcholesterin (mg/dl)	158.5 (99.0, 273.0)	164.0 (105.0, 273.0)	183.0 (95.0, 318.0)	<0.0001
HDL-Cholesterin (mg/dl)	49.0 (22.0, 104.0)	43.0 (22.0, 109.0)	37.0 (14.0, 93.0)	<0.0001
LDL-Cholesterin (mg/dl)	93.0 (30.0, 224.0)	102.0 (36.0, 196.0)	104.0 (30.0, 217.0)	0.0045
Nicht-HDL-Cholesterin (mg/dl)	107.0 (45.0, 236.0)	121.0 (58.0, 239.0)	143.0 (53.0, 300.0)	<0.0001
C-reaktives Protein (mg/l)	1.5 (0.6, 4.0)	2.3 (1.0, 4.6)	2.9 (1.2, 6.2)	0.0008

Tab. 4.2 Verteilung der Basischarakteristika der Patienten im Gesamtkollektiv der HCS-Studie zwischen den Terzilen der Nüchtern-Triglyzeride. Angabe kategorischer Variablen als Prozentzahl. Bei stetigen Variablen Angabe von Median, Minimum und Maximum. Aktiver Nikotinkonsum = aktueller Nikotinabusus bzw. in den letzten 12 Monaten vor Einschluss. Regelmäßiger Alkoholkonsum = Alkohol >3x/Woche. Nicht-HDL-C = Gesamt-Cholesterin minus HDL-Cholesterin.

*Die Ejektionsfraktion lag bei 18 Patienten nicht vor, der HbA1c-Wert fehlte bei 23 Patienten.

Tab. 4.3 Verteilung der Charakteristika in Terzilen der postprandialen TG (area under the curve, AUC)

	1	2	3	
AUC Bereich (mg/dl/5Std.)	< 750	750-1120	> 1120	P-Wert
Gruppengröße	33.3 (171)	33.1 (170)	33.6 (173)	
Alter (in Jahren)	70.5 (45.3, 86.0)	69.3 (38.0, 87.1)	62.4 (36.5, 87.2)	<0.0001
Männlich	81.9 (140)	82.4 (140)	84.4 (146)	0.82
Medizinische Anamnese				
Früherer Myokardinfarkt	40.9 (70)	48.2 (82)	41.0 (71)	0.30
Bypass-Operation	14.6 (25)	11.8 (20)	10.4 (18)	0.48
Apoplex (oder TIA)	11.1 (19)	8.8 (15)	12.1 (21)	0.62
Periphere arterielle Verschlusskrankheit	6.4 (11)	8.8 (15)	11.6 (20)	0.25
Medikation				
Thrombozytenaggregationshemmer	95.9 (164)	98.2 (167)	97.7 (169)	0.44
ACE-Hemmer / AT1-Antagonisten	96.5 (165)	95.9 (163)	94.2 (163)	0.62
Beta-Blocker	91.8 (157)	93.5 (159)	94.2 (163)	0.69
Diuretika	48.5 (83)	42.9 (73)	40.5 (70)	0.31
Statine	94.2 (161)	95.9 (163)	93.6 (162)	0.69
Klinische Charakteristika				
Nikotinabusus (aktiv)	12.9 (22)	13.5 (23)	30.1 (52)	<0.0001
Regelmäßiger Alkoholkonsum	27.5 (47)	24.1 (41)	20.2 (35)	0.29
Positive Familienanamnese	22.2 (38)	34.7 (59)	38.2 (66)	0.0033
Artrieller Bluthochdruck	87.7 (150)	95.9 (163)	94.8 (164)	0.0091
Systolischer Bluthochdruck (mmHg)	120.0 (90.0, 190.0)	130.0 (90.0, 170.0)	130.0 (80.0, 175.0)	0.017
Diastolischer Bluthochdruck (mmHg)	70.0 (45.0, 100.0)	75.0 (50.0, 100.0)	80.0 (50.0, 105.0)	<0.0001
LV-Ejektionsfraktion (%) *	66.0 (32.0, 89.0)	65.0 (31.0, 88.0)	65 (31.0, 89.0)	0.77
Herzfrequenz (min ⁻¹)	64.0 (35.0, 105.0)	65.0 (48.0, 96.0)	68.0 (50.0, 88.0)	0.12
Body Mass Index (kg/m ²)	27.5 (20.1, 40.2)	28.4 (21.1, 41.3)	29.7 (19.8, 42.2)	<0.0001
Taillenumfang (cm)	100.0 (73.0, 131.0)	104.0 (75.0, 136.0)	106.0 (79.0, 139.0)	0.0001
Waist-to-hip-ratio	1.0 (0.7, 1.2)	1.0 (0.8, 1.2)	1.0 (0.8, 1.4)	0.0047
Metabolische Charakteristika				
Normale Glukose-Toleranz	40.4 (69)	21.2 (36)	12.1 (21)	<0.0001
Gestörte Glukose-Toleranz	24.6 (42)	27.6 (47)	35.3 (61)	0.080
Diabetes mellitus	35.1 (60)	51.2 (87)	52.6 (91)	0.0015
Metabolisches Syndrom	43.3 (74)	54.1 (92)	83.8 (145)	<0.0001
Nüchtern-Glukose (mg/dl)	108.0 (61.0, 264.0)	109.0 (75.0, 266.0)	114.0 (85.0, 275.0)	<0.0001
Nüchtern-Insulin (µIU/ml)	6.2 (2.0, 41.3)	8.6 (2.0, 102.0)	10.6 (2.0, 120.0)	<0.0001
HbA1c (%) *	5.7 (4.6, 9.3)	5.8 (4.7, 10.1)	6.0 (4.8, 14.0)	0.0002
Gesamt-Cholesterin (mg/dl)	158.0 (99.0, 273.0)	164.0 (104.0, 257.0)	182.0 (95.0, 318.0)	<0.0001
HDL-Cholesterin (mg/dl)	48.0 (22.0, 99.0)	44.0 (22.0, 109.0)	37.0 (14.0, 93.0)	<0.0001
LDL-Cholesterin (mg/dl)	90.0 (50.0, 224.0)	100.0 (30.0, 187.0)	104.0 (40.0, 217.0)	0.0038
Nicht-HDL-Cholesterin (mg/dl)	106.0 (59.0, 236.0)	119.0 (45.0, 210.0)	143.0 (64.0, 300.0)	<0.0001
Nüchtern-Triglyceride (mg/dl)	89.0 (49.0, 156.0)	130.0 (67.0, 214.0)	198.0 (86.0, 2484.0)	<0.0001
CRP (mg/l)	1.8 (0.7, 5.5)	1.9 (0.9, 4.1)	2.7 (1.3, 5.9)	0.017

Tab. 4.3 Verteilung der Basischarakteristika der Patienten im Gesamtkollektiv der HCS-Studie zwischen den Terzilen der postprandialen TG (AUC). Angabe kategorischer Variablen als Prozentzahl. Bei stetigen Variablen Angabe von Median und 25%-75%-Intervall. Aktiver Nikotinkonsum = aktueller Nikotinabusus bzw. in den letzten 12 Monaten vor Einschluss. Regelmäßiger Alkoholkonsum = Alkohol >3x/Woche. Nicht-HDL-C = Gesamt-Cholesterin minus HDL-Cholesterin.
*Die Ejektionsfraktion lag bei 18 Patienten nicht vor, der HbA1c-Wert fehlte bei 23 Patienten.

Abb. 4.1 Kaplan-Meier-Analysen des ereignisfreien Überlebens, bezogen auf den kombinierten primären Endpunkt

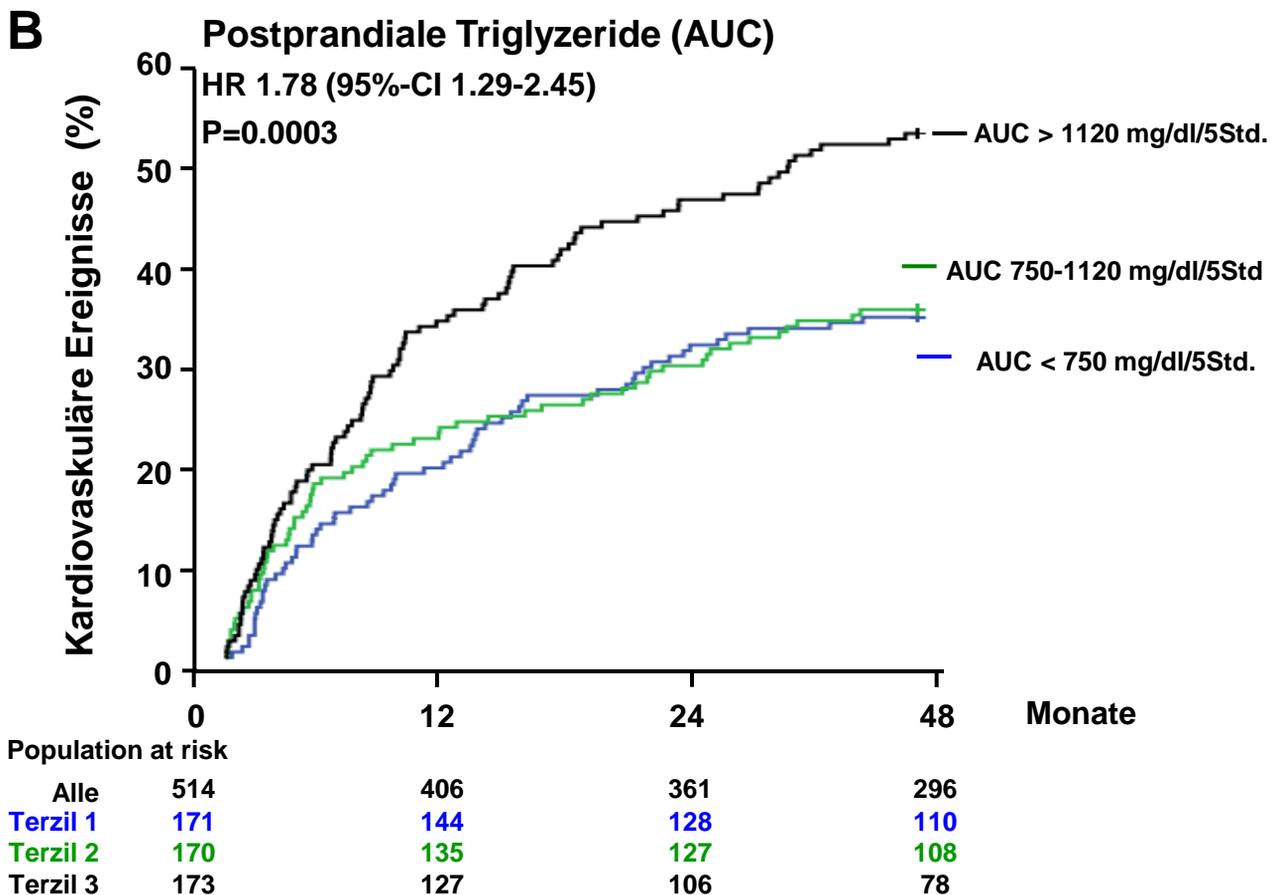
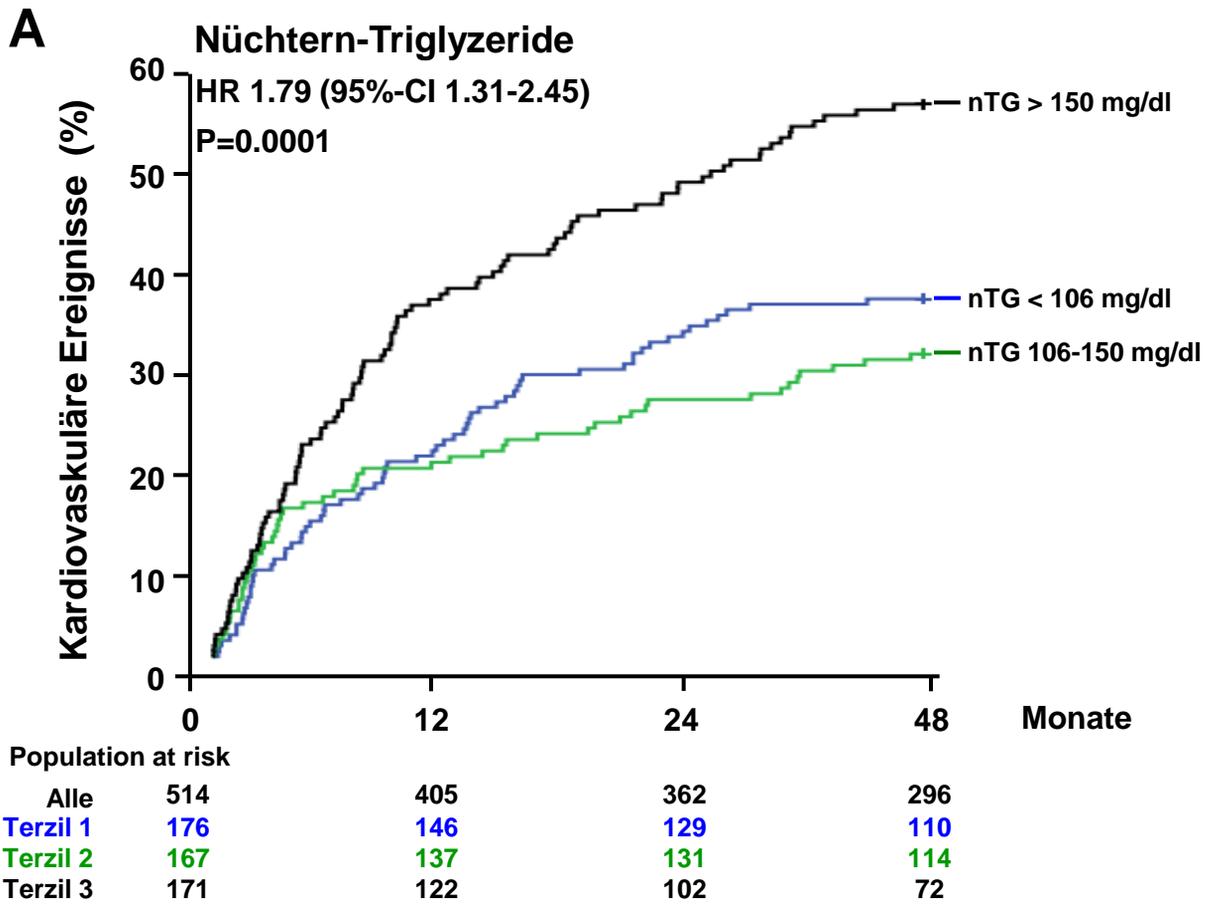


Abb. 4.2 Assoziation der Nüchtern-TG mit kardiovaskulärem Tod und nicht-tödlichem Myokardinfarkt

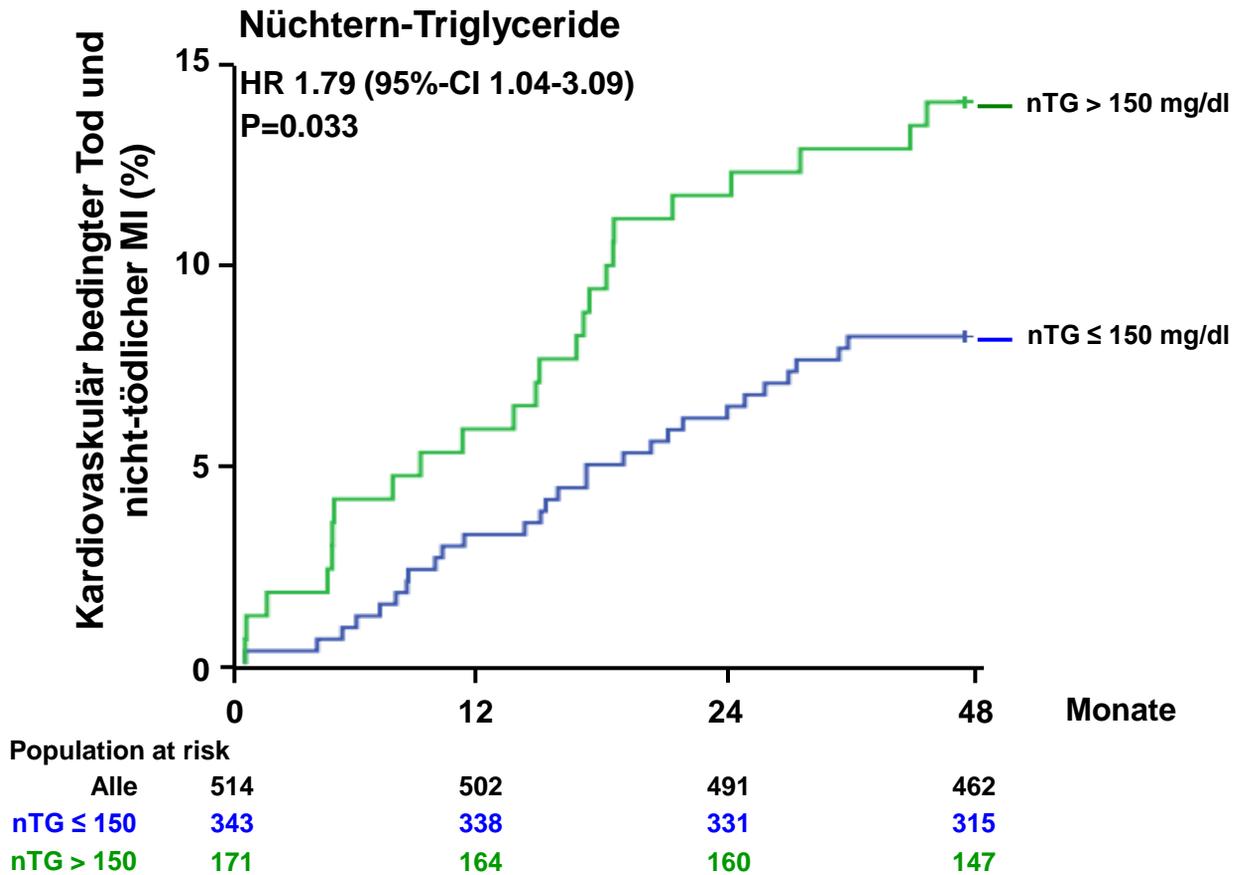


Abb. 4.1 Kaplan-Meier-Analyse der kombinierten primären Endpunkte (kardiovaskulärer Tod und kardiovaskulärer Hospitalisation wegen akutem Koronarsyndrom oder Hospitalisation wegen einer ungeplanten, symptominduzierten Koronarangiographie mit -revaskularisation inkl. Bypass-Chirurgie) innerhalb 48 Monate nach Durchführung des oralen TG-Toleranztests, geschichtet nach **A)** Terzilen der Nüchtern-TG und **B)** Terzilen der area under the curve des postprandialen TG-Anstiegs (AUC). Die „Population at risk“ ist die Anzahl der Patienten, welche zu dem jeweiligen Zeitpunkt kein primäres Endpunktereignis erfahren haben bzw. an nicht kardiovaskulären Ursachen verstorben sind. Log-rank tests wurden verwendet, um die Unterschiede im Überleben zu analysieren. Hazard ratios (HR) und 95%-Konfidenzintervalle (KI) ergeben sich aus den univariaten (unadjustierten) Analysen.

Abb. 4.2 Assoziation der Nüchtern-TG mit der Kombination aus kardiovaskulärem Tod und nicht-tödlichem Myokardinfarkt. Kaplan-Meier-Analysen der primären Endpunkte 48 Monate nach Studieneinschluss, geschichtet nach dem oberen Terzil der Nüchtern-TG-Konzentration (>150mg/dl) gegenüber den zwei niedrigeren Terzilen (≤150mg/dl). Die „Population at risk“ ist die Anzahl der Patienten, die zu dem jeweiligen Zeitpunkt weder ein primäres Endpunktereignis erlitten hatten, noch bis dahin an nicht kardiovaskulären Ursachen verstorben sind. Log-rank Tests wurden verwendet, um Unterschiede im Überleben zu analysieren. Die hazard ratio (HR) und das 95%-Konfidenzintervall (KI) ergeben sich aus univariater Analyse.

Tab. 4.4 Multivariate Analysen der Assoziation von Triglyzerid- und Cholesterinparametern mit dem ereignisfreien Überleben

	Model 1		Model 2		Model 3	
	<i>Alter & Geschlecht</i>		<i>Alter, Geschlecht und Risikofaktoren</i>		<i>Alter, Geschlecht, Risikofaktoren, Medication, Glucose-Metabolismus & Lipide</i>	
	HR (95%-CI)	<i>P-Wert</i>	HR (95%-CI)	<i>P-Wert</i>	HR (95%-CI)	<i>P-Wert</i>
<u>TG-Terzile</u>						
Nüchtern-TG	1.85 (1.34-2.56)	<0.0001	1.76 (1.23-2.46)	0.001	2.01 (1.35-2.98)	0.001
Area under curve (AUC)	1.85 (1.33-2.58)	<0.0001	1.81 (1.28-2.56)	0.001	1.82 (1.24-2.67)	0.002
Postprandiale TG	1.51 (1.09-2.09)	0.014	1.48 (1.05-2.07)	0.024	1.36 (0.94-1.97)	0.10
Absoluter TG-Anstieg	1.18 (0.86-1.63)	0.31	1.17 (0.84-1.62)	0.37	1.07 (0.76-1.52)	0.70
Inkrementelle AUC (iAUC)	1.31 (0.95-1.81)	0.097	1.33 (0.96-1.85)	0.086	1.26 (0.89-1.77)	0.19
Relatives TG-.Maximum	0.99 (0.72-1.36)	0.97	1.03 (0.74-1.41)	0.88	1.02 (0.73-1.42)	0.92
<u>Cholesterin-Terzile</u>						
Gesamtcholesterin	1.21 (0.87-1.69)	0.25	1.23 (0.88-1.71)	0.23	1.25 (0.67-2.34)	0.48
LDL-Cholesterin	1.27 (0.91-1.77)	0.16	1.23 (0.91-1.78)	0.15	1.34 (0.95-1.90)	0.099
HDL-Cholesterin	0.77 (0.55-1.07)	0.29	0.81 (0.58-1.15)	0.25	0.85 (0.57-1.28)	0.44

Tab. 4.4 Hazard Ratio (HR) und 95% Konfidenzintervalle (95%-KI) für die Zeit bis zum Auftreten des ersten Endpunkts in der gesamten Patientenkohorte innerhalb von 48 Monaten nach Durchführung eines oralen Triglyzeridtoleranztests, stratifiziert nach Terzilen der folgenden TG-Parameter: Nüchtern-TG: T1 <106 mg/dl, T2 106-150 mg/dl, T3 >150mg/dl; postprandiales TG-Maximum: T1 <198 mg/dl, T2 79-146 mg/dl, T3 >146 mg/dl; Area under the curve (AUC): T1 <750 mg/dl/ 5Std., T2 750-1120 mg/dl/ 5 Std., T3 >1120 mg/dl/ 5 Std.; inkrementelle area under the curve (iAUC): T1 <178 mg/dl/ 5 Std., T2 178-360 mg/dl/ 5 Std., T3 >360 mg/dl/ 5 Std; relatives TG Maximum T1 <171%, T2 171-210%, T3 >210%. Weiterhin wurde die Assoziation von Cholesterin-Parametern und Ereignissen durch Vergleich der Terzile von Gesamtcholesterin, LDL-Cholesterin und HDL-Cholesterin untersucht.

Die Daten werden in Form der in „Material und Methoden“ beschriebenen drei Cox proportional hazards Regressionsmodelle gezeigt – aufsteigend vom minimal bis zum maximal adjustierten Modell. Es werden die Werte für den Vergleich des höchsten (T3) im Vergleich zum niedrigsten Terzil (T1 = Referenzkategorie, HR=1.0) aufgezeigt. Signifikante p-Werte werden fettgedruckt hervorgehoben.

Abb. 4.3 Subgruppenanalysen der Assoziation von Nüchtern-TG und postprandialen TG mit kardiovaskulären Ereignissen

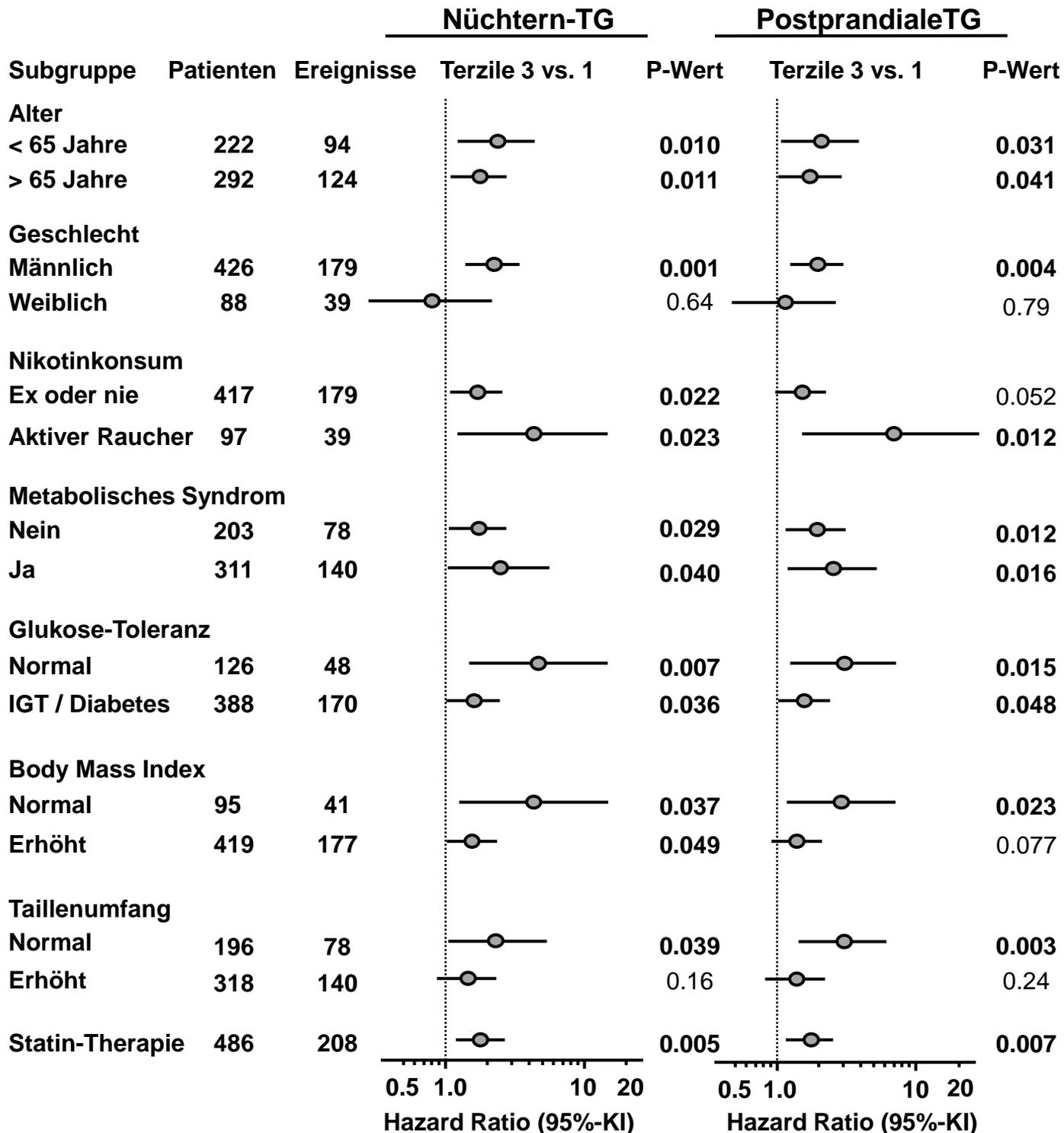


Abb. 4.3: Subgruppenanalysen der Assoziation von Nüchtern- und postprandialen TG mit den Endpunkten. Dargestellt sind Forest Plots der bereinigten Hazard Ratio (HR) mit einem 95% Konfidenzintervall (95%-KI) für die Zeit bis zum Auftreten des ersten primären Endpunkts binnen 48 Monaten nach Durchführung des oralen Triglyzeridtoleranztests, stratifiziert nach Terzilen der Nüchtern-TG und der area under the curve (AUC) des postprandialen TG-Anstiegs für folgende Subgruppen: Alter < vs. > 65 Jahre (Mittelwert der HCS-Kohorte); Geschlecht, Nikotinkonsum ja/nein; Metabolisches Syndrom; Glukose-Toleranz-Status (IGT = gestörte Glukose-Toleranz); BMI = Body Mass-Index und Taillenumfang (erhöht vs. normal: Definition siehe Material & Methoden) und Statin-Therapie. Die präsentierten Daten zeigen die vollständig adjustierten, Cox proportional hazards Regressionsmodelle. Die Werte zeigen den Vergleich des höchsten (T3) mit dem niedrigsten (T1, Referenzkategorie, HR 1.0) Terzil. Signifikante p-Werte sind fettgedruckt hervorgehoben.