

令和4年度 厚生労働科学研究費補助金
循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業

「生涯にわたる循環器疾患の個人リスクおよび集団リスクの評価ツールの開発及び臨床応用のための研究 (20FA1002)」 分担研究報告書

12. 健康的な BMI 集団における脳卒中の予測因子としての TG/HDL-C 比：JMS II コホート研究

研究分担者 石川鎮清 自治医科大学情報センター教授
研究協力者 中村好一 自治医科大学公衆衛生学部門教授
研究協力者 佐藤史崇 自治医科大学地域医療学センター

研究要旨

TG/HDL-C 比はメタボリックシンドローム (MetS) および心血管疾患の発症の予測因子であるが、TG/HDL 比と脳卒中との関連については結論が出ていない。今回、日本人の一般集団および BMI が正常な健康集団において TG/HDL 比と脳卒中との関連を検討した。対象者は 11,699 人の男女で、BMI が 20.0-24.9 kg/m² を健康集団とした。一般集団および健康集団において TG/HDL 比でそれぞれ 4 分位に分け、第 1 分位を基準として Cox 比例ハザードモデルを用いて検討した。10.8 年の追跡期間で 419 例の脳卒中が発症した。一般集団では、第 4 分位ハザード比はそれぞれ、全脳卒中で 1.28 (0.94-1.75)、脳出血で 1.78 (0.91-3.48)、脳梗塞で 1.20 (0.82-1.77)、くも膜下出血で 1.13 (0.50-2.54)であった。健康集団では、それぞれ 1.87 (1.24-2.83)、3.06 (1.21-7.74)、1.79 (1.05-3.05)、1.29 (0.49-3.41)であった。TG/HDL 比は一般集団では脳卒中との関連は認めなかったが、BMI での健康集団のみで解析したところ脳卒中との関連を認め、特に脳出血と脳梗塞で有意な関連を認めた。

A. 研究目的

脳卒中は世界的にも発症や死亡が多く、健康政策上においても大きな負担となっている。生涯リスクは 25%にも上るとの報告もある¹。2016 年には、世界中で 1300 万人が脳卒中を発症し、脳卒中関連死亡は 500 万人にも上った²。脳卒中後の状態では、障害調整生存年が大きく損なわれ、各国の経済的負担にもなっている^{2,3}。日本では、脳卒中関連死亡はそれほど多くないが、障害調整生存年でみると大きな負担となっている⁴。脳卒中の発症予防の対策を講じることが可能となれば発症する本人および経済的な負担は軽減できることになる。

脂質と脳卒中の関連については、これまで LDL コレステロールを中心に多くの研究がなされてきた⁵。中性脂肪では、虚血性脳卒中との関連や脳出血と負の関連を示した研究もある^{6,7}。一方、低 HDL コレステロールが虚血性脳卒中と関連したとの報告もある^{6,8}。しかしながら、大規模なランダム化比較試験で HDL コレステロールと中性脂肪 (TG)を調整したところ脳卒中の発症予防について有意な関連がなかった⁹。

最近、HDL の比 (TG/HDL 比) がメタボリックシンドローム (MetS) や心血管疾患 (CVD) の発症に関連する臨床的なマーカーであると報告された^{10,11}。TG/HDL 比が CVD と関連

していることは、病理学的にも説明されている^{11,12}。さらに、インスリン抵抗性¹³、MetS¹⁴との関連を示す報告もあり、病理学的には small dense LDL (sdLDL) が動脈硬化に関与しているとの報告もある^{15,16}。TG/HDL 比はインスリン抵抗性と関連し、特に、非肥満において高インスリン血症と関連していると報告がある^{17,18}。一般集団において TG/HDL 比と脳卒中の関連についてはまだ検討されていぬため、今回、一般集団および BMI を持田健康集団において TG/HDL 比と脳卒中との関連を検討した。

B. 研究方法

対象者

Jichi Medical School (JMS) コホート研究は、1992 年より開始された全国 12 地区での地域一般住民を対象とした循環器疾患に関する大規模コホート研究である¹⁹。研究の参加者は 12,490 人(男性 4,911,女性 7,579 人)であり、ベースラインデータの収集は 1992 年から 1995 年にかけて行われ、平均追跡期間は 10.8 年であった。BMI、脂質の情報がない、脳卒中の既往がある、追跡情報がない、ものを対象者から除外し 11,699 人を解析対象とした。のうち、40 歳未満、90 歳以上、脳卒中の既往、脳卒中発症に関する情報がない、検討する危険因子の情報がない、ものを除外した。

データ収集

ベースラインデータは、健診受診時に収集した。総コレステロール、HDL コレステロール、血糖、血清インスリン、クレアチニンは酵素法で行い、高感度 CRP (hsCRP) は nephelometric 法で行い測定限界を 0.030mg/L とした。eGFR は日本腎臓病学会による補正式を用いた²⁰。インスリン抵抗性は HOMA-IR を用いた²¹。血圧は座位 5 分安静

後に自動血圧計(BP203RV-II, 日本コーリン)を右腕に装着して測定した。体重は夏場は 0.5 kg、それ以外の季節は 1.0 kg を測定から引いた値とした。BMI が 20.0-24.9 kg/m² を健康集団とし、<20 kg/m² を低体重、≧20 kg/m² を過体重とした^{22,23}。生活習慣についてのデータは自記式およびインタビュー法で行った。

高血圧は ≧140/90 mmHg とし、高脂血症は TC ≧220 mg/dL または高脂血症治療中とした²⁴。食後 3 時間以上で血糖 ≧126 mg/dL または随時血糖 ≧200 mg/dL または糖尿病治療中とした。MetS では、腹囲基準を BMI ≧25 kg/m² で代用し、(1) TG ≧150 mg/dL、(2) 血圧 ≧135/85 mmHg、(3) 血糖は空腹時 ≧110 mg/dL または随時 ≧140 mg/dL または糖尿病治療中とした^{25,26}。

アウトカム

主要なアウトカムについては、放射線科、神経内科、循環器内科の医師からなる独立した JMS コホート研究症例検討委員会にて決定した。脳卒中発症は、National Institute of Neurological Disorders and Stroke の診断基準に則って、非てんかん性の神経学的欠損が 24 時間以上持続するものとした²⁷。

統計解析

対象者全体を一般集団とし、BMI 20.0-24.9 kg/m² を健康集団として、それぞれで男女別に TG/HDL 比により 4 分位に分けた。Cox 比例ハザードモデルを用い、HR1 では、年齢調整、HR2 では年齢、BMI、高血圧、糖尿病、総コレステロール、喫煙、飲酒を調整因子とした。全ての統計解析は IBM SPSS version 27.0 for windows を使用した。いずれの検定も両側検定で統計学的有意水準は P<0.05 とした。

(倫理面への配慮)

今回の研究は倫理審査委員会の承認のもと行っている(自治医科大学 06-11,2006)。対象者からはインフォームドコンセントにより同意書を取得している。

C. 研究結果

10.8年の追跡期間のうち、419例(男性215例、女性204例)の新規の脳卒中発症を特定した。そのうち脳出血96例(男性48例、女性48例)、脳梗塞266例(男性154例、女性112例)、くも膜下出血56例(男性13例、女性43例)であった。一般集団の一般特性を表1に示す。BMIでの健康集団の一般特性を表2に示す。一般集団における脳卒中の発症率および年齢調整のハザード比(HR1)、多変量解析によるハザード比(HR2)の4分位による解析結果を表3に示す。BMIでの健康集団における脳卒中の発症率およびHR1、HR2の4分位による解析結果を表4に示す。第1分位を基準として多変量解析によるハザード比(HR)は、一般集団では、第4分位はそれぞれ、全脳卒中で1.28(0.94-1.75)、脳出血で1.78(0.91-3.48)、脳梗塞で1.20(0.82-1.77)、くも膜下出血で1.13(0.50-2.54)であった。健康集団では、それぞれ1.87(1.24-2.83)、3.06(1.21-7.74)、1.79(1.05-3.05)、1.29(0.49-3.41)であった。さらに、健康集団では、全脳卒中、脳出血、脳梗塞で第2、第3、第4分位で有意なハザード比の上昇を認めしたが、くも膜下出血では関連は認めなかった。

D. 考察

今回、一般集団では、TG/HDL比は脳卒中と関連を認めなかったが、健康集団では脳卒中との関連を認め、特に、脳梗塞と脳出血において有意な関連を認めた。比較的风险の

低い集団においてTG/HDL比が脳卒中のリスク因子として有用であることが示された。

TG/HDL比は最近MetSの発症に関連があるとして注目されるようになった¹⁰。また、CVD発症の予測因子としての報告もある^{11,12}。過去の報告では、TG/HDL比がMRIで見つかった無症候性脳梗塞と関連し²⁸、脳梗塞の発症のリスク因子として高TG血症、低HDL血症が関連していた²⁹。今回の結果では、TG/HDL比はMetSとの関連を示し、脳出血および脳梗塞のリスク因子として有意な関連があることがわかった。

TG/HDL比の脳卒中におけるメカニズムはまだ不明なところが多い。しかしながら、TG/HDL比はインスリン抵抗性やMetSとの関連があり³⁰、それらは炎症状態や酸化ストレスを引き起こすと考えられている³¹。さらに、sdLDLが動脈硬化の病理学的な変化を引き起こすとされる¹⁵。sdLDLは冠動脈疾患の残余リスク³²、脳卒中の発症リスク³³である。中性脂肪はLDL小胞に変換され、その過程で低HDLコレステロールが肝リパーゼ活性を助長するとされている³⁴。

今回の結果では、BMIでの健康集団においてTG/HDL比が脳出血および脳梗塞と関連していたが、一般集団では関連は認めなかった。過去にも非肥満者においてTG/HDL比がインスリン抵抗性や高インスリン血症との関連を示した報告がある^{17,18}。今回、BMIでの健康集団においてTG/HDL比の脳卒中のリスクの上昇を認めしたが、非肥満におけるインスリン抵抗性に関連するものかもしれない。

今回の研究にはいくつかの研究限界がある。1つ目は対象者は集団健診受診者でランダムサンプリングでなかったことである。しかしながら、田舎の多地域での研究であり、健診受診率も高いため選択バイアスは少な

いと考える。2つ目は、脳卒中発症を症状がある症例に限っており、無症候性脳梗塞は拾い上げられてないことから過小評価されている可能性がある。3つ目は、ベースライン時に高脂血症治療中の割合が低いことと内服薬の種類を確認できていないことである。また多くの対象者で食後6時間以内に採血を行っていることがある。これらのTG/HDL比における影響については検討できていない。

E. 結論

今回の結果では、BMIでの健康集団でTG/HDL比が脳卒中のリスクとなっており、そのうち、脳出血および脳梗塞に対して有意なリスクの上昇を認めた。BMIでの健康集団においてTG/HDL比を測定することは脳卒中発症を予測することが可能かもしれない。TG/HDL比と脳卒中との関連についてさらに研究が必要と思われる。

参考文献

1. GBD 2016 Lifetime Risk of Stroke Collaborators, Global, regional, and country-specific lifetime risks of stroke, 1990 and 2016. *N Engl J Med* 2018;379:2429–37.
2. GBD 2016 Stroke Collaborators. Global, regional, and national burden of stroke, 1990–2016: A systematic analysis for the global burden of disease study 2016. *Lancet Neurol* 2019;18:439–58.
3. GBD 2017 DALYs and HALE Collaborators. Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 359 diseases and injuries and healthy life expectancy (hale) for 195 countries and territories, 1990–2017: A systematic analysis for the global burden of disease study 2017. *Lancet* 2018;392:1859–922.
4. Venketasubramanian N, Yoon BW, Pandian J, Navarro JC. Stroke epidemiology in south, east, and South-East Asia: A review. *J Stroke* 2017;19:286–94.
5. Kleindorfer DO, Towfighi A, Chaturvedi S, Cockroft KM, Gutierrez J, Lombardi-Hill D, et al. 2021 guideline for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: A guideline from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2021;52:e364–467.
6. Cui Q, Naikoo NA. Modifiable and non-modifiable risk factors in ischemic stroke: A meta-analysis. *Afr Health Sci* 2019;19:2121–29.
7. Yaghi S, Elkind MS. Lipids and cerebrovascular disease: Research and practice. *Stroke* 2015;46:3322–8.
8. Qie R, Liu L, Zhang D, Han M, Wang B, Zhao Y et al. Dose-response association between high-density lipoprotein cholesterol and stroke: A systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Prev Chronic Dis* 2021;18:E45.
9. Hindy G, Engström G, Larsson SC, Traylor M, Markus MS, Melander O et al. Stroke Genetics Network (SiGN), Role of blood lipids in the development of ischemic stroke and its subtypes: A Mendelian randomization study *Stroke* 2018;49:820–7.
10. Nie G, Hou S, Zhang M, Peng W. High TG/HDL ratio suggests a higher risk of metabolic syndrome among an elderly Chinese population: A cross-sectional study. *BMJ Open* 2021;11:e041519.
11. Park B, Jung DH, Lee HS, Lee YJ. Triglyceride to HDL-cholesterol ratio and the incident risk of ischemic heart disease among Koreans without diabetes: A longitudinal study using national health insurance data. *Front*

Cardiovasc Med 2021;8:716698.

12. Hajian-Tilaki K, Heidari B, Bakhtiari A. Triglyceride to high-density lipoprotein cholesterol and low-density lipoprotein cholesterol to high-density lipoprotein cholesterol ratios are predictors of cardiovascular risk in Iranian adults: Evidence from a population-based cross-sectional study. *Caspian J Intern Med* 2020;11:53–61.

13. Di Pino A, DeFronzo RA. Insulin resistance and atherosclerosis: Implications for insulin-sensitizing agents. *Endocr Rev* 2019;40:1447–67.

14. Bang OY. Intracranial atherosclerotic stroke: Specific focus on the metabolic syndrome and inflammation. *Curr Atheroscler Rep* 2006;8:330–36.

15. Ivanova EA, Myasoedova VA, Melnichenko AA, Grechko AV, Orekhov AN. Small dense low-density lipoprotein as a biomarker for atherosclerotic diseases. *Oxid Med Cell Longev* 2017:1273042.

16. Tribble DL, Rizzo M, Chait A, Lewis DM, Blanche PL, Krauss KM. Enhanced oxidative susceptibility and reduced antioxidant content of metabolic precursors of small, dense low-density lipoproteins. *Am J Med* 2001;10:103–10.

17. He J, He S, Liu K, Shi D, Chen X. The TG/HDL-c ratio might be a surrogate for insulin resistance in Chinese non-obese women. *Int J Endocrinol* 2014; 2014:105168.

18. Li C, Ford ES, Meng YX, Mokdad AH, Reaven GM. Does the association of the triglyceride to high-density lipoprotein cholesterol ratio with fasting serum insulin differ by race/ethnicity? *Cardiovasc Diabetol* 2008;7:4.

19. Ishikawa S, Gotoh T, Nago N, Kayaba K, Jichi Medical School (JMS) Cohort Study Group. The Jichi Medical School (JMS) cohort study: Design,

baseline data and standardized mortality ratios. *J Epidemiol* 2002;12:408–17.

20. Matsuo S, Imai E, Horio M, Yasuda Y, Tomita K, Nitta K, et al. Collaborators developing the Japanese equation for estimated GFR, Revised equations for estimated gfr from serum creatinine in Japan. *Am J Kidney Dis* 2009;53:982–92.

21. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: Insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985;28:412–9.

22. Berrington de Gonzalez A, Hartge P, Cerhan JR, Flint AJ, Hannan L, MacInnis RJ, et al. Body-mass index and mortality among 1.46 million white adults. *N Engl J Med* 2010;363:2211–9.

23. Global BMI Mortality Collaboration, Di Angelantonio E, Bhupathiraju N, Wormser D, Gao P, Kaptoge S, Berrington de Gonzalez A, et al. Body-mass index and all-cause mortality: Individual-participant-data meta-analysis of 239 prospective studies in four continents. *Lancet* 2016;388:776–86.

24. Teramoto T, Sasaki J, Ueshima H, Egusa G, Kinoshita M, Shimamoto K et al. Diagnostic criteria for dyslipidemia. Executive summary of Japan Atherosclerosis Society (jas) guideline for diagnosis and prevention of atherosclerotic cardiovascular diseases for Japanese. *J Atheroscler Thromb* 2007;14:155–8.

25. Matsuzawa Y. Metabolic syndrome-- Definition and diagnostic criteria in Japan. *J. Atheroscler Thromb* 2005;12:301.

26. Examination Committee of Criteria for ‘Obesity Disease’ in Japan, Japan Society for the Study of Obesity. New criteria for ‘obesity disease’ in japan. *Circ J* 2002;66:987–92.

27. Adams HP, Bendixen BH, Kappelle LJ, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of org 10172 in acute stroke treatment. *Stroke* 1993;24:35–41.
28. Nam KW, Kwon HM, Jeong HY, Park JH, Kwon H, Jeong SM. High triglyceride/HDL cholesterol ratio is associated with silent brain infarcts in a healthy population. *BMC Neurol* 2019;19:147.
29. Zhang Y, Li J, Liu C, Yu H, Chen C, Bi C, et al. High-density lipoprotein cholesterol and the risk of first ischemic stroke in a Chinese hypertensive population. *Clin Interv Aging* 2021;16:801–10.
30. Liang J, Fu J, Jiang Y, Dong G, Wang X, Wu W. Triglycerides and high-density lipoprotein cholesterol ratio compared with homeostasis model assessment insulin resistance indexes in screening for metabolic syndrome in the Chinese obese children: A cross-section study. *BMC Pediatr* 2015;15:138.
31. Van Guilder GP, Hoetzer GL, Greiner JJ, Stauffer BL, Desouza CA. Influence of metabolic syndrome on biomarkers of oxidative stress and inflammation in obese adults. *Obesity (Silver Spring)* 2006;14:2127–31.
32. Hoogeveen RC, Gaubatz JW, Sun W, Dodge RC, Crosby JR, Jiang J, et al. Small dense low-density lipoprotein-cholesterol concentrations predict risk for coronary heart disease: The atherosclerosis risk in communities (aric) study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2014;34:1069–77.
33. Zhao CX, Cui YH, Fan Q, Wang PH, Hui R, Cianflone K, et al. Small dense low-density lipoproteins and associated risk factors in patients with stroke. *Cerebrovasc Dis* 2009;27:99–104.
34. Brunzell JD, Zambon A, Deeb SS. The effect of hepatic lipase on coronary artery disease in humans is influenced by the underlying lipoprotein phenotype. *Biochim Biophys Acta* 2012;1821:365–72.
- F. 健康危機情報
なし
- G. 研究発表
1. 論文発表
Sato F, Nakamura Y, Kayaba K, Ishikawa S. TG/HDL-C ratio as a predictor of stroke in the population with healthy BMI: The Jichi Medical School Cohort Study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2022 Aug;32(8):1872-1879. doi: 10.1016/j.numecd.2022.05.002. Epub 2022 May 16.
2. 学会発表
なし
- H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）
1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

Table 1. Baseline characteristics of study participants by TG/HDL-C quartiles.

Characteristics	Baseline TG/HDL-C ratio			
	Group 1 (men: ≤ 1.40 , women: ≤ 1.19)	Group 2 (men: 1.41–2.19, women: 1.20– 1.77)	Group 3 (men: 2.20–3.65, women: 1.78– 2.79)	Group 4 (men: ≥ 3.66 , women: ≥ 2.80)
Subject, n	2904	2929	2929	2937
Age, years	53.7 \pm 12.4	55.7 \pm 11.3	56.0 \pm 11.1	55.9 \pm 10.4
Male, %	39.2	39.0	38.7	38.7
Body mass index, kg/m ²	21.7 \pm 2.6	22.6 \pm 2.8	23.5 \pm 3.0	24.6 \pm 3.1
Systolic blood pressure, mmHg	125.3 \pm 21.4	127.8 \pm 20.4	130.5 \pm 20.6	134.2 \pm 20.0
Diastolic blood pressure, mmHg	75.1 \pm 12.4	76.6 \pm 12.0	78.0 \pm 12.1	80.1 \pm 11.9
Total cholesterol, mg/dL	184.1 \pm 32.5	189.0 \pm 34.0	193.7 \pm 34.4	202.8 \pm 36.2
HDL cholesterol, mg/dL	62.9 \pm 12.2	53.7 \pm 9.8	48.0 \pm 9.3	40.2 \pm 8.5
Triglycerides, mg/dL	58.0 \pm 14.2	84.7 \pm 17.6	116.2 \pm 25.7	208.6 \pm 94.9
TG/HDL-C ratio	0.94 \pm 0.23	1.59 \pm 0.25	2.45 \pm 0.45	5.48 \pm 3.28
Blood glucose, mg/dL	99.2 \pm 24.7	101.5 \pm 24.9	103.3 \pm 25.0	108.4 \pm 30.7
HOMA-IR	0.92 \pm 0.75	1.18 \pm 1.41	1.37 \pm 1.19	1.84 \pm 2.59
Creatinine, mg/dL	0.71 \pm 0.18	0.72 \pm 0.17	0.72 \pm 0.17	0.76 \pm 0.19
eGFR, mL/min/1.73 m ²	80.6 \pm 23.5	78.5 \pm 20.5	77.2 \pm 19.7	74.2 \pm 19.4
hsCRP, mg/L	682.7 \pm 3323.2	731.6 \pm 3480.3	695.4 \pm 2953.8	799.5 \pm 3298.0
Current smoking, %	21.6	22.2	23.3	25.3
Current alcohol drinking, %	49.9	45.3	41.2	42.0
Hypertension, %	26.5	31.0	35.5	43.2
Hyperlipidemia, %	14.2	18.2	22.9	32.3
Anti-hyperlipidemic medications, %	0.8	1.4	1.7	3.3
Diabetes mellitus, %	3.3	3.2	3.3	5.1
Metabolic syndrome, %	1.4	3.5	9.1	30.8
History of MI, %	0.4	0.6	0.5	0.6

Data are expressed as means \pm standard deviations (continuous variables) or percentages (categorical variables).

HDL, high-density lipoprotein; TG/HDL-C, triglycerides/high-density lipoprotein cholesterol; HOMA-IR, homeostasis model assessment-insulin resistance;

eGFR, estimates of glomerular filtration rate; hsCRP, high-sensitivity C-reactive protein; MI, myocardial infarction.

Table 2. Baseline characteristics of study participants by BMI category and TG/HDL-C quartiles.

Characteristics	Underweight (BMI <20.0 kg/m ²)		Healthy weight (20.0 ≤ BMI <25.0 kg/m ²)				Overweight (BMI ≥25.0 kg/m ²)
	Total	Group 1 (men: ≤1.37, women: ≤1.19)	Baseline TG/HDL-C ratio			Group 4 (men: ≥3.37, women: ≥2.66)	2883
			Group 2 (men: 1.38-2.10, women: 1.20- 1.72)	Group 3 (men: 2.11-3.36, women: 1.73- 2.65)	Group 4		
Subject, n	1707	1778	1779	1775	1777	2883	
Age, years	55.4 ± 13.7	53.1 ± 11.8	55.3 ± 11.0	55.8 ± 10.9	56.3 ± 10.6	55.7 ± 10.2	
Male, %	38.0	40.3	40.3	40.3	40.3	36.0	
Body mass index, kg/m ²	18.7 ± 1.0	22.1 ± 1.3	22.4 ± 1.4	22.6 ± 1.4	22.9 ± 1.3	27.2 ± 2.1	
Systolic blood pressure, mmHg	121.4 ± 20.7	125.5 ± 20.9	127.4 ± 19.7	129.0 ± 19.6	131.7 ± 19.5	136.8 ± 20.6	
Diastolic blood pressure, mmHg	72.4 ± 12.1	75.5 ± 12.2	76.1 ± 11.5	77.1 ± 11.4	78.4 ± 11.9	82.1 ± 11.8	
Total cholesterol, mg/dL	182.3 ± 34.1	184.7 ± 31.8	188.3 ± 34.0	191.7 ± 34.2	201.2 ± 35.9	200.8 ± 34.7	
HDL cholesterol, mg/dL	56.6 ± 13.4	63.1 ± 12.0	54.0 ± 9.5	48.5 ± 9.3	40.9 ± 8.6	47.0 ± 11.8	
Triglycerides, mg/dL	84.9 ± 43.3	57.8 ± 14.1	83.2 ± 16.9	111.7 ± 23.9	195.7 ± 86.4	148.3 ± 94.0	
TG/HDL ratio	1.64 ± 1.13	0.93 ± 0.22	1.55 ± 0.23	2.32 ± 0.39	5.03 ± 2.85	3.60 ± 3.17	
Blood glucose, mg/dL	100.4 ± 24.1	98.8 ± 24.4	101.1 ± 25.9	102.3 ± 24.6	107.1 ± 30.7	106.7 ± 27.8	
HOMA-IR	0.91 ± 0.99	0.91 ± 0.69	1.09 ± 0.94	1.17 ± 0.89	1.47 ± 1.40	1.97 ± 2.67	
Creatinine, mg/dL	0.70 ± 0.17	0.72 ± 0.19	0.73 ± 0.17	0.73 ± 0.17	0.76 ± 0.18	0.73 ± 0.19	
eGFR, mL/min/1.73 m ²	82.1 ± 23.7	80.3 ± 23.5	77.8 ± 20.3	76.3 ± 18.5	73.7 ± 18.3	76.1 ± 20.3	
hsCRP, mg/L	776.6 ± 3531.8	621.8 ± 2861.7	534.4 ± 2505.2	692.6 ± 3156.0	796.1 ± 3598.7	908.4 ± 3665.5	
Current smoking, %	29.0	20.7	22.6	24.1	25.3	19.3	
Current alcohol drinking, %	41.8	51.6	46.9	43.6	42.6	42.3	
Hypertension, %	22.0	25.6	28.5	31.1	37.6	49.6	
Hyperlipidemia, %	13.9	13.7	17.5	20.9	30.9	29.6	
Antihyperlipidemic medications, %	0.7	0.8	1.5	1.3	3.1	2.9	
Diabetes mellitus, %	3.2	2.6	3.4	2.9	4.7	4.9	
History of MI, %	0.6	0.4	0.5	0.5	0.4	0.6	

Data are expressed as means ± standard deviations (continuous variables) or percentages (categorical variables).

↳ HDL, high-density lipoprotein; TG/HDL-C, triglycerides/high-density lipoprotein cholesterol; HOMA-IR, homeostasis model assessment-insulin resistance;

↳ eGFR, estimates of glomerular filtration rate; hsCRP, high-sensitivity C-reactive protein; MI, myocardial infarction.

Table 3. Hazard ratios based on TG/HDL-C quartiles and after adjustments for potential confounders.

	Baseline TG/HDL-C ratio			
	Group 1 (men: ≤1.40, women: ≤1.19)	Group 2 (men: 1.41–2.19, women: 1.20–1.77)	Group 3 (men: 2.20–3.65, women: 1.78–2.79)	Group 4 (men: ≥3.66, women: ≥2.80)
All stroke				
Number of cases	93	105	103	118
Incidence rate ^a	300	332	326	372
HR1 (95% CI)	1.00	1.04 (0.79–1.38)	1.02 (0.77–1.35)	1.22 (0.93–1.60)
HR2 (95% CI)	1.00	1.16 (0.86–1.55)	1.14 (0.84–1.54)	1.28 (0.94–1.75)
Intracerebral hemorrhage				
Number of cases	21	22	25	28
Incidence rate ^a	68	70	79	88
HR1 (95% CI)	1.00	0.96 (0.53–1.74)	1.08 (0.61–1.94)	1.26 (0.71–2.22)
HR2 (95% CI)	1.00	1.27 (0.65–2.46)	1.60 (0.83–3.07)	1.78 (0.91–3.48)
Cerebral infraction				
Number of cases	60	66	69	71
Incidence rate ^a	193	209	218	224
HR1 (95% CI)	1.00	1.03 (0.72–1.45)	1.08 (0.76–1.52)	1.17 (0.83–1.65)
HR2 (95% CI)	1.00	1.10 (0.77–1.59)	1.14 (0.78–1.66)	1.20 (0.82–1.77)
Subarachnoid hemorrhage				
Number of cases	12	16	9	19
Incidence rate ^a	39	51	28	60
HR1 (95% CI)	1.00	1.24 (0.59–2.63)	0.70 (0.29–1.65)	1.49 (0.72–3.07)
HR2 (95% CI)	1.00	1.23 (0.58–2.62)	0.67 (0.28–1.63)	1.13 (0.50–2.54)

HR1: Hazard ratios adjusted for age.

HR2: Hazard ratios adjusted for age, body mass index, hypertension, diabetes mellitus, total cholesterol, smoking status, and alcohol consumption.

^a Per 100,000 person-years.

TG/HDL-C, triglycerides/high-density lipoprotein cholesterol; CI, confidence interval; HR, hazard ratio.

Table 4. Hazard ratios based on TG/HDL-C quartiles and after adjustment for potential confounders in the healthy BMI population.

	Baseline TG/HDL-C ratio			
	Group 1 (men: ≤1.37, women: ≤1.19)	Group 2 (men: 1.38–2.10, women: 1.20– 1.72)	Group 3 (men: 2.11–3.36, women: 1.73– 2.65)	Group 4 (men: ≥3.37, women: ≥2.66)
All stroke				
Number of cases	40	63	65	72
Incidence rate ^a	208	326	339	374
HR1 (95% CI)	1.00	1.40 (0.95–2.09)	1.45 (0.98–2.16)	1.56 (1.06–2.30)
HR2 (95% CI)	1.00	1.62 (1.06–2.48)	1.67 (1.09–2.55)	1.87 (1.24–2.83)
Intracerebral hemorrhage				
Number of cases	10	13	18	19
Incidence rate ^a	52	67	94	99
HR1 (95% CI)	1.00	1.16 (0.51–2.65)	1.61 (0.74–3.49)	1.65 (0.77–3.55)
HR2 (95% CI)	1.00	1.77 (0.66–4.80)	2.79 (1.10–7.11)	3.06 (1.21–7.74)
Cerebral infraction				
Number of cases	23	42	45	42
Incidence rate ^a	120	217	235	218
HR1 (95% CI)	1.00	1.63 (0.98–2.72)	1.78 (1.07–2.93)	1.60 (0.96–2.67)
HR2 (95% CI)	1.00	1.80 (1.06–3.06)	1.91 (1.12–3.26)	1.79 (1.05–3.05)
Subarachnoid hemorrhage				
Number of cases	7	8	2	11
Incidence rate ^a	36	41	10	57
HR1 (95% CI)	1.00	1.04 (0.38–2.87)	0.26 (0.05–1.24)	1.39 (0.54–3.60)
HR2 (95% CI)	1.00	1.04 (0.38–2.87)	0.25 (0.05–1.20)	1.29 (0.49–3.41)

HR1: Hazard ratios adjusted for age.

HR2: Hazard ratios adjusted for age, hypertension, diabetes mellitus, total cholesterol, smoking status, and alcohol consumption.

^a Per 100,000 person-years.

TG/HDL-C, triglycerides/high-density lipoprotein-C; CI, confidence interval; HR, hazard ratio.