

スタチン（コレステロール低下薬）は、動脈硬化や心不全を促進する：薬理的メカニズム

Okuyama H, Langsjoen PH, Hamazaki T, Ogushi Y, Hama R, Kobayashi T, Uchino H. Statins stimulate atherosclerosis and heart failure: pharmacological mechanisms. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2015; 8(2):189-99 の抜粋.

要約：

スタチンでコレステロール値を下げると動脈硬化が減少する、と現在一般に信じられているが、我々はスタチンが冠動脈石灰化をひきおこしミトコンドリア毒として働いて心筋や血管の機能を損なうという見方をしている。スタチンが補酵素 CoQ やヘム A を減らし、ATP 産生を減らすからである。またスタチンはビタミン K₂ の合成を阻害し、マトリックス Gla タンパクの活性化を抑えて動脈石灰化を促進する。スタチンはセレン含有タンパクの合成を抑え、過酸化ストレスを抑える酵素を減らす。セレン含有タンパクの合成阻害はうつ血性心不全の原因となっているかもしれず、セレン欠乏時の拡張性心筋症を思い起こさせる。

このように、近代社会にはびこる心不全と動脈硬化という疫病は、逆説的にいえば、スタチンという薬を広範に使ったことにより増悪化されたかもしれない。

われわれは、現行のスタチン治療のガイドラインを批判的に再評価するよう提案する。

キーワード：

動脈硬化、ATP 産生、コエンザイム Q₁₀、心不全、ミトコンドリア毒、セレン (Se) 含有タンパク、スタチン、スタチン心筋症、ビタミン K₂

血中総コレステロール値 (TC) と冠動脈心疾患の関係は単純ではない。1990年ころに、“悪玉リポタンパクコレステロール (LDL-C)、善玉リポタンパクコレステロール (HDL-C) 仮説” が臨床試験に導入された。しかし LDL-C の直接測定法は信頼性にかけることが分かり、現在は Friedewald 式により求められている ; $LDL-C = TC - HDL-C - 0.2 \times TG$ (mg/dL 単位で表した中性脂肪値)。

しかしこの式は、HDL-C 値や TG 値が極端に高い場合は正確ではない。LDL-C=TC-80、という式が使われる場合もある。

ここでは TC 値と LDL-C 値をこれ以上コメントすることなく使用するが、後者は前者の約 3 分の 2 を占める。

善玉・悪玉コレステロール仮説は、その基盤を失った

善玉・悪玉コレステロール仮説は、「LDL はコレステロールと脂肪を末端組織に運び、HDL はコレステロールを肝臓へ逆輸送し過剰のコレステロールを胆汁にして糞便中に排泄する」という単純化された解釈に基づいている。しかし HDL 粒子はレシチン：コレステロール アシル転移酵素を含み、コレステロールに脂肪酸をつけてコレステロールエステルとする。これは血漿中にあるコレステロールエステル輸送タンパクにより LDL に輸送される。成人ではおよそ 1 日当たり 1.5g のコレステロールが各種の働きに必要であり、鶏卵 2 個、肉 100g から 0.3g (摂取量の約半分) が得られる。残りのおよそ 1.2g、必要量の大部分、は成人組織で作られている。そこで HDL に取り込まれたコレステロールは LDL に輸送され、末端組織へ再配分される仕組みになっている。

最近、コレステロールエステル輸送タンパクの阻害薬が作られ、これらは LDL-C/HDL-C 比を下げるのに有効であった [1]。しかし、冠疾患予防という点では無効であった。さらに、スタチンあるいはスタチンと他薬の併用で LDL-C 値をさらに下げても、冠動脈心疾患予防の面では本質的に無効であった [2,3] (下記に要約)。

これらはすべて、善玉コレステロール/悪玉コレステロール仮説に反しており、この仮説に基づいて血漿コレステロール値と冠疾患の関係を説明しようとするべきではない。

1987 年にスタチンが臨床の場に導入されて以来、数種のスタチンは LDL-C 値を下げ、かつ冠疾患イベントを抑えるのに有効であると報告された (多くは 1990 年代)。

しかし企業中心の研究報告に多くの虚偽があり、臨床試験に関する罰則付きの新規制が欧州連合 (EU) で作られ、2004 年に発効した [4,5]。

2004 年以前 (主に 1990 年代)、企業中心の研究はすべて、「スタチンは LDL

値を下げ、心疾患予防にも3割ほど有効であった」と報告した(図1、左)。しかし2004-2005年以降、企業と利益関係のない研究者により行われた臨床研究はすべて、「スタチンはLDLを下げたが心疾患予防には無効であった」と報告された(図1、右)。

現在、大部分の科学者は図1の左右の図を合わせてメタ解析し、「スタチンが心疾患予防に有効であることは明らかである」としている。しかし我々は、企業支援による論文(図1の左)の結果を、信頼できるものとしては採用しなかった[6,7]。

このように我々は、「スタチンが心疾患予防に有効であるとする図1、左の結果」を受け入れない立場であり、むしろスタチンは動脈硬化と心不全を促進するという薬理的な解釈支持している。下記に示した一連のエビデンスから我々は、現在のスタチン療法を批判的にまた早急に再評価すべきであると提案している。

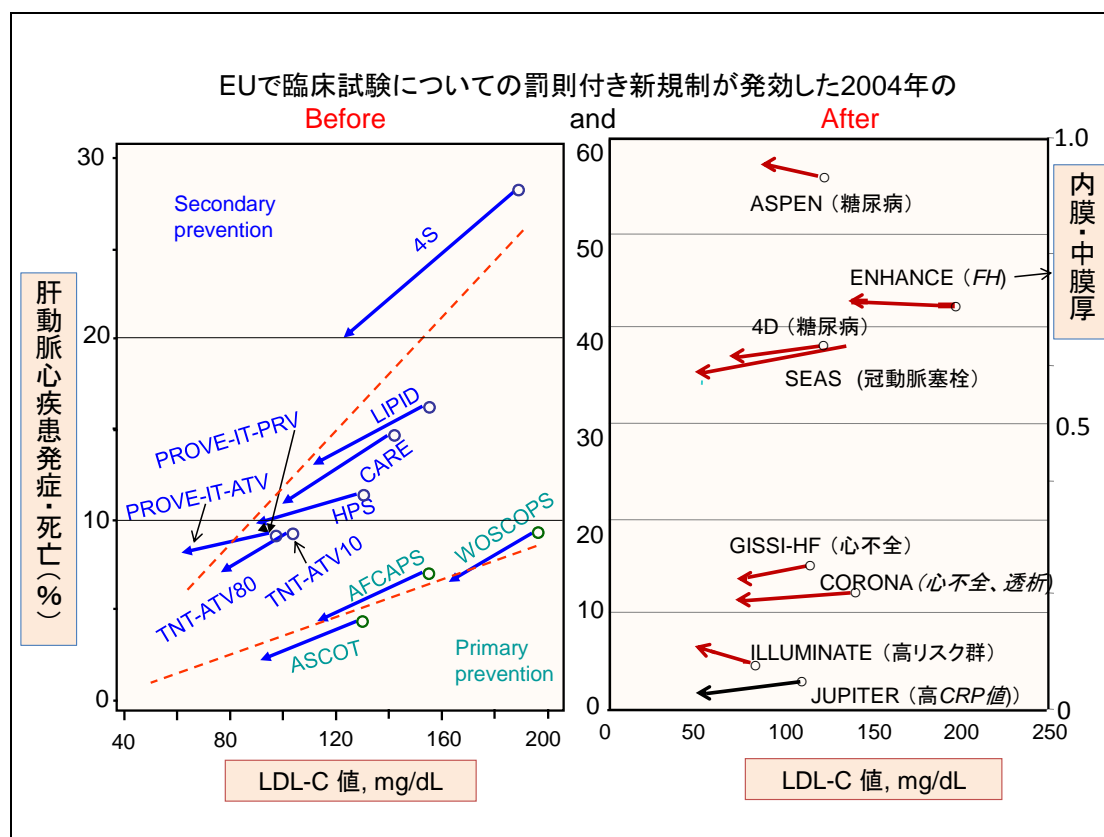


図1 冠動脈心疾患予防をめざしたスタチンの臨床試験

横軸は悪玉といわれてきたLDL-コレステロール値、縦軸は冠動脈心疾患発症率。矢印の尾部と先端はそれぞれ、対照群と介入群のLDL-C値と冠疾患イベントを示す。参加者の主な背景をカッコ内に示す。個々のスタチンの臨床試験は、略名で示されている。CRP, C-反

応性タンパク; FH, 家族性高コレステロール血症。

スタチンはミトコンドリア毒である

細胞内の小器官であるミトコンドリアでは、電子伝達系と ATP 合成酵素が内膜に局在している (図 2)。脂肪酸と糖は燃やされ (水素が引き抜かれ)、そのエネルギーは ATP として蓄えられる。電子伝達系では水素は電子(e^-)とプロトン (H^+) に分かれ、電子は複合体 I あるいは II から CoQ₁₀、複合体 III、複合体 IV へ伝達される。プロトンはミトコンドリアの内膜—外膜間に汲み出され、内膜を介してプロトンの濃度勾配が作られる。このプロトンが ATP 合成酵素の中を通るとき、分子モーターが回って ATP が作られる [8,9]。

CoQ₁₀ (酸化型も還元型も) とヘム A はこの電子伝達系の必須の成分であり、コレステロールが体内で作られる時のプレニル-中間体から作られる。スタチンは CoQ₁₀ とヘム A が作られる過程を阻害し、ATP の産生を抑える。ATP は正常な心筋機能や細胞成分の代謝や細胞が生きてゆく上での他の働きに必須である。

コレステロールは細胞膜の主要な成分であり、その全体性を保つ役割をしている。このように、スタチンは**ミトコンドリア毒**である。大部分の動物細胞はエネルギー代謝をミトコンドリアに依存しているので、スタチンは一般に細胞毒であるといえる。

CoQ₁₀ はミトコンドリアでのエネルギー産生に関わる電子伝達系の必須の成分であると同時に [8-10]、細胞代謝のいくつかの他の面にも働いている [11]。CoQ₁₀ の生物エネルギー的な効果は、とくにとびぬけて代謝要求が高い心筋細胞のような場合に発揮されるので、その臨床応用が根本的に重要であると考えられている。還元型の CoQ₁₀ (ユビキノール) は、異なる細胞コンパートメント、とくにミトコンドリア膜で [12,13]、臨床的に関連する抗酸化物質であると認められている。そこではミトコンドリア DNA の損傷を防ぐ。ミトコンドリアの DNA は核 DNA より酸化障害を受けやすいことはよく知られている。

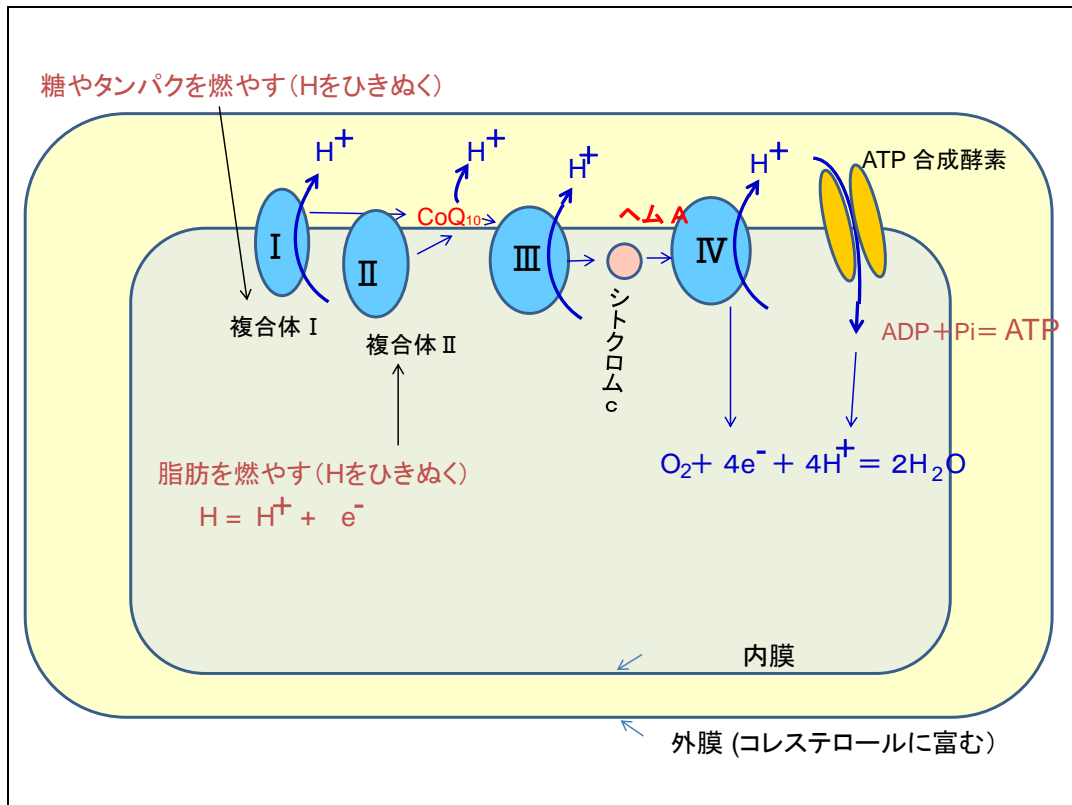


図 2 スタチンはミトコンドリア毒

スタチンは、細胞が生きてゆくうえで必須のエネルギー源 (ATP) の合成を抑える。心筋は絶えず鼓動を続けるため、最も多くの ATP を必要とする組織である。スタチンは ATP 産生を抑えて骨格筋の障害、心筋の障害を引き起こす。

ATP 産生の低下とそれにもなう細胞障害が、家族性高コレステロール血症やスタチン服用者での心疾患の発症に寄与している

動脈硬化が発症する初期の病因はよくわかっていない (図 3)。しかし、病原体であれ非感染性障害であれ、何らかの組織障害は損傷部位の修復のため炎症をひきおこし、この炎症の持続が動脈硬化を含む多くの病因となるかもしれない。これらの炎症性修復のメカニズムは Toll-like 受容体を介し、感染、虚血障害、過労、ストレス、終末糖化産物に応じてひきおこされる [14]。それにもなう冠動脈狭窄は血流を低下させ、栄養素と酸素の供給が制限され、血管と心筋細胞の ATP 産生が減少する。

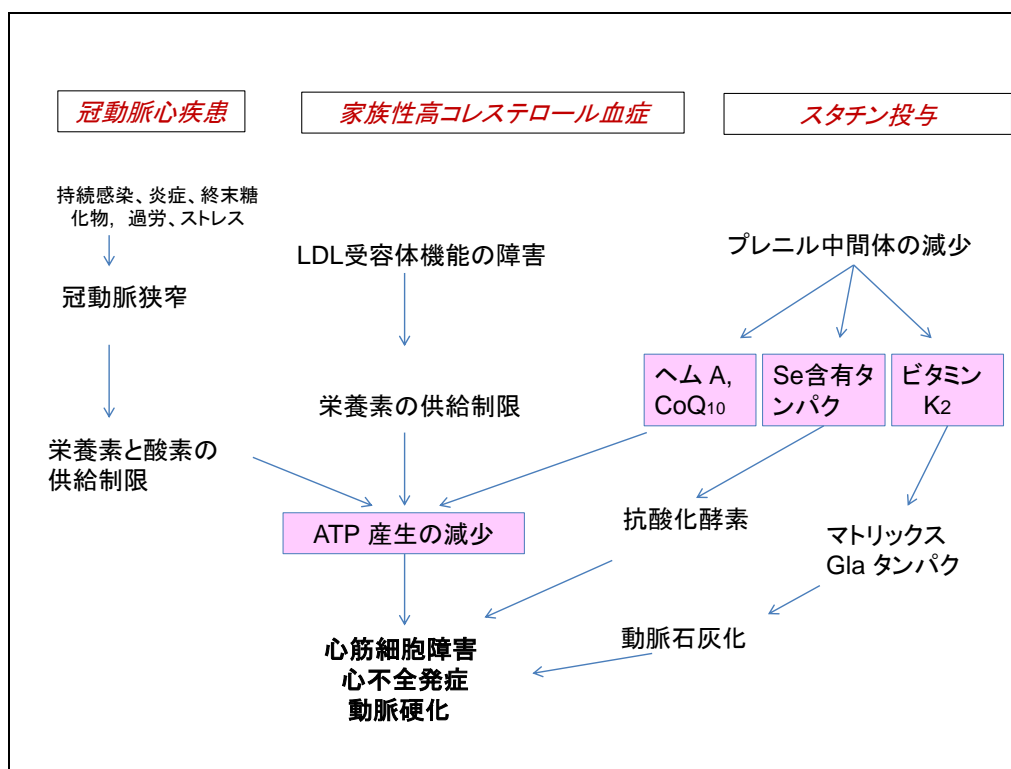


図 3 動脈硬化と心不全をひきおこす推測される因子

冠動脈心疾患は酸素と栄養素が冠動脈に届かなくなり、ATP 合成が抑えられ、これが動脈硬化、心不全の原因となる。家族性高コレステロール血症の人では、LDL の運ぶ脂肪やコレステロールが細胞内に取り込まれにくいので、ATP 合成が抑えられ心疾患をひきおこす。スタチンは ATP 産生抑制、セレン含有タンパク合成阻害、ビタミン K₂ 阻害を介して動脈硬化、心不全をひきおこす。

家族性高コレステロール血症の場合は、LDL 受容体機能の障害により、栄養素とくに脂肪の末梢細胞への供給が若齢時より制限される。その結果 ATP 産生が低下し、細胞損傷がひきおこされる。ハルテンバッハ W 元ミュンヘン大学病理学教授は、脂肪班（コレステロール沈着）がおこる十分前に、動脈壁の細胞損傷がおこることを観察した [15]。

スタチンの場合は、CoQ₁₀ とヘム A が作られる過程を阻害し、ATP 産生を障害する。冠動脈心疾患と家族性高コレステロール血症の場合と同様に（図 3）、ATP の供給制限が心筋と肝動脈損傷の主因となりうる。スタチンの心筋への影響については、本稿のこのあとで議論する。スタチンの骨格筋に対する影響は次のように評価されている（図 4）[16]。

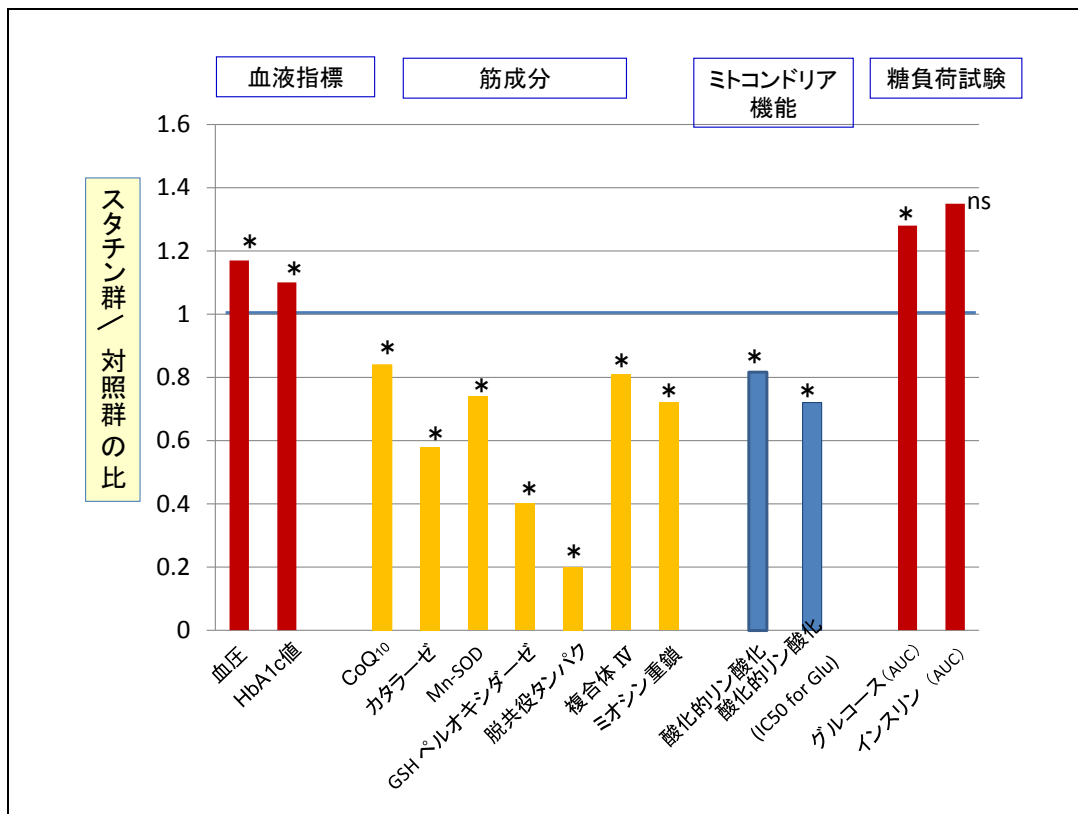


図 4 スタチン使用者と非使用者での脚部骨格筋の比較

スタチン非使用者の値を 1 とした。スタチンにより血圧 (SBP) が上がり、糖尿病の指標である糖化ヘモグロビン(HbA1c)値が上がる。空腹時の血糖値やインスリン値も上がり、糖尿病が増える(右端)。骨格筋成分が減りミトコンドリア機能(酸化的リン酸化)が低下する。AUC は曲線化面積(量をあらわす単位)。

スタチン投与とセレン欠乏は、共通のメカニズムで心不全をひきおこす

セレン (Se) は必須微量元素であり、セレノシステインを運ぶ転移 RNA^{sc} を使って Se 含有タンパク合成に使われる。この転移 RNA の微量塩基、イソペンテニルアデニンがプレニル中間体から作られるので、この過程はスタチンで阻害される (図 5)。中国黒竜江省の克山 (けしゃん) 地方では風土病として拡張性心筋症が認められていたが、これは Se 欠乏症であることが分かった。

Se 含有タンパクにはグルタチオン (GSH) ペルオキシダーゼ、チオレドキシン還元酵素、Se 含有タンパク P、Se 含有タンパク (?), ヨードクロニン脱ヨウ素酵素のほか十余種の Se 含有タンパクが知られている。スタチンで GSH ペルオキシダーゼ合成が阻害されると、過酸化ストレスが上がり、これは一般的に動脈硬化、癌化、老化を促進すると理解されている。スタチンは抗過酸化酵素であるスーパーオキシドジスムターゼやカタラーゼなどの産生を阻害するが、

メカニズムは分かっていない (図 4)。

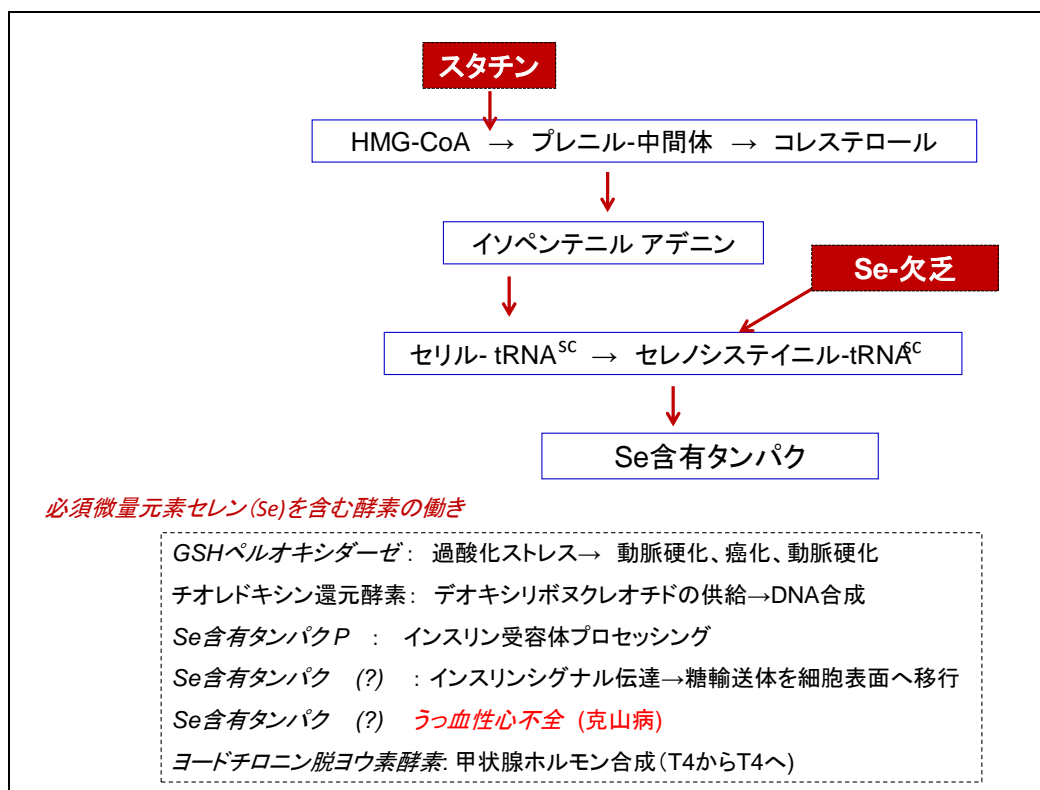


図 5 スタチン投与とセレン欠乏は共通のメカニズムで心不全を発症させる
詳細は本文参照。

上述のメカニズムに合って、赤血球 GSH ペルオキシダーゼ活性は冠疾患イベントと負の相関を示し、イベント無しでの生存率と正の相関を示した(図 6) [17]。

この総説のトピックスと直接の関係はないが、Se 含有タンパクは糖代謝とインスリン作用の数ステップに関わっており、スタチン誘発の糖尿病の病因となっている [18]。われわれは「スタチンは糖尿病に禁忌である」とする緊急提言を公表している [19]1。

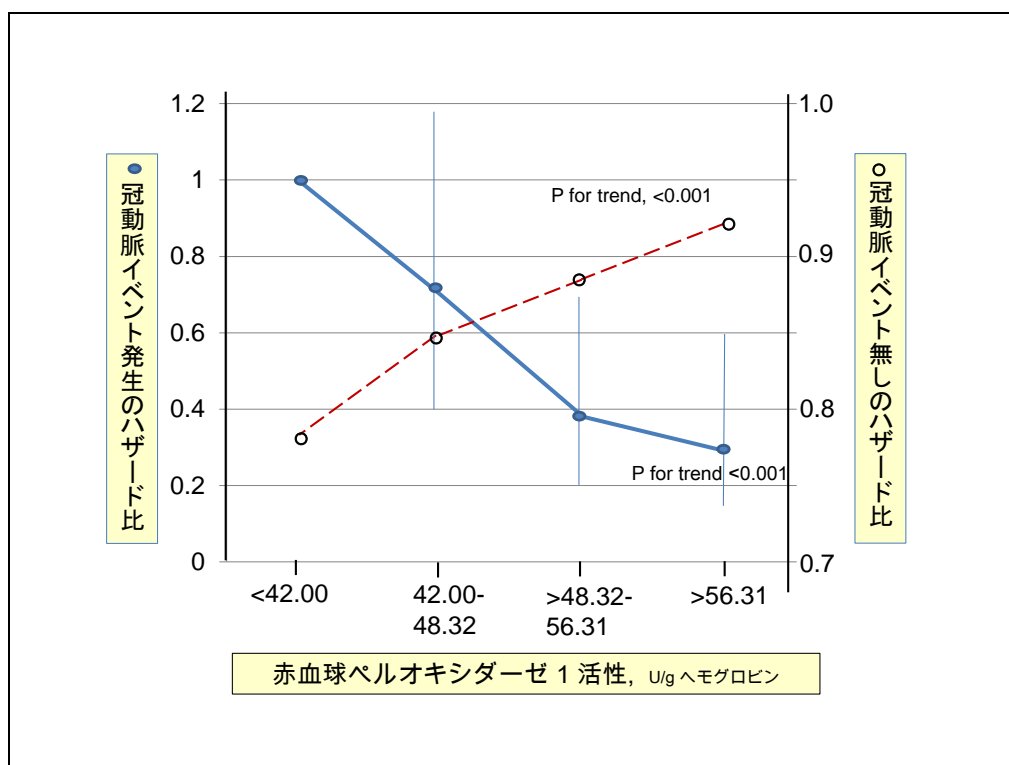


図6 赤血球 GSH ペルオキシダーゼ活性と冠動脈心疾患イベントの関係

冠動脈疾患の患者636名を赤血球 GSH ペルオキシダーゼ活性によりグループ分けし、冠動脈イベントを5.4年間追跡した [17]。5.4年時でイベント無しの生存率を測定した。左右縦軸の目盛は異なる。赤血球のこの酵素の活性が高い人ほど、冠動脈疾患の発症・死亡が少なく、イベント無しの生存率が高かった。

スタチンはビタミン K₂ 合成を阻害し、動脈石灰化を促進する

ビタミン K₁ は植物油や野菜に多く、側鎖に二重結合が一つある。これを摂取すると側鎖が外れビタミン K₃ となり、ついでプレニル中間体の一つ、ゼラニルゼラニル基（二重結合が4個）が入ってビタミン K₂ となる(MK-4) (図7)。ビタミン K₁ から K₂ をつくる酵素は脳を含む多くの組織に存在し、スタチンはプレニル中間体の供給を阻害してビタミン K₃ から K₂ への変換を阻害する。ビタミン K 類は血液凝固タンパクのカルボキシル化に使われるが、ビタミン K₂ は骨、血管、肺、心臓、腎臓などの軟組織に存在するオステオカルシンやマトリックス Gla タンパクなどのカルボキシル化の補酵素として働く。γ-カルボキシル化されたマトリックス Gla タンパクは、Ca を保持する能力があり動脈血管の石灰化を防ぐ。スタチンはビタミン K₂ の生成を阻害し、動脈硬化進展の指標である冠動脈の石灰化を促進する。

ビタミン K 類が補酵素として使われると、組織で再活性化される。したがっ

て抗凝固剤としてワルファリンを長期に服用した場合を除いて、一般にビタミン K 欠乏症は起こらないとされている。慢性的にワルファリンを服用すると動脈石灰化が促進されることも知られている [20]。

スタチンと直接の関係はないが、植物油の部分水素添加の際に複製するジヒドロ型ビタミン K₁は、ビタミン K₂に変換されず、その摂取でビタミン K₂ 欠乏状態になる [21]。これは、動脈硬化と関連するかもしれない。

糖尿病の臨床試験では、高頻度でスタチンを使うと低頻度の場合に比べ、冠動脈石灰化が促進されている [21]。信じられないことに、この主著者はスタチンによる冠動脈石灰化の促進を前向きにとらえ、スタチンは脂質に富む動脈硬化プラークを低くし、石灰化の濃度を治癒過程の一つとしてとらえ、プラークの安定化と心血管疾患イベントを減らすのに寄与しうると憶測している [23]。

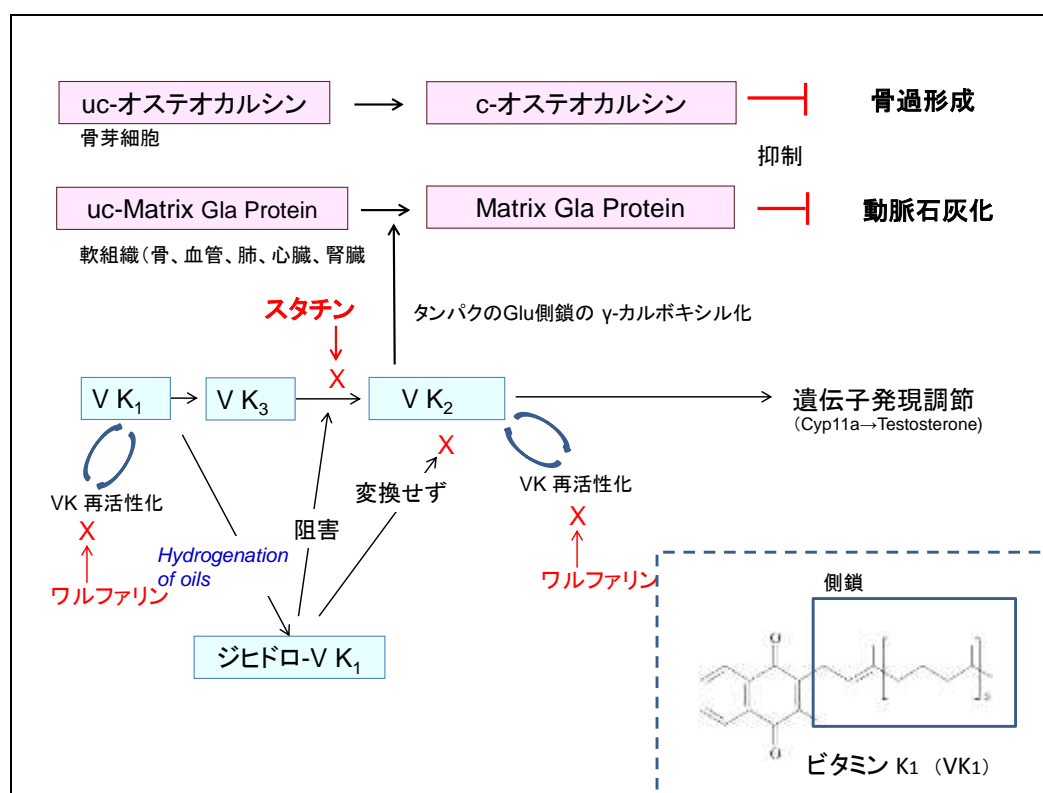


図 7 スタチンは動脈石灰化を促進する

γ-カルボキシル化されていないオステオカルシン(uc-Ocn)やマトリックス Gla タンパクは、ビタミン K を補酵素とする酵素でγ-カルボキシル化される。これらは Ca を結合し、動脈石灰化や骨過形成を抑えている。スタチンや心疾患、腎症で使われるワルファリンは、ビタミン K₂ の合成・再活性化を抑え、動脈の石灰化(動脈硬化の指標)を促進する。

Nakazato らは 2413 名のスタチン使用者と 4260 名のスタチン非使用者につ

いて、冠動脈血管造影で評価した。冠動脈疾患歴の患者はいなかった。スタチン使用者群の方が Ca を含む冠動脈プラークの発症率と程度が高かった[24]。

終末期腎疾患患者の場合、スタチン群ではビタミン K なしの時に現れるタンパク (PIVKA-II) が上昇し、冠動脈石灰化が高進し、冠動脈死亡率と総死亡率が高くなり、マトリックス Gla タンパクのレベルは低かった [25]。γ-カルボキシル化のほか、ビタミン K₂ は SXR 受容体を介して遺伝子発現を調節しているが、この経路を介したスタチンの有害事象は、近い将来により深く明らかにされると思われる。

このように、スタチンはプレニル中間体を抑えることによって、動脈硬化と心不全を促進する。

スタチンが動脈硬化性疾患を増やしていることを示す(示唆する)臨床試験

日本脂質介入試験

日本動脈硬化学会が中心となって行ったわが国の最初の大規模なスタチン臨床試験である。総コレステロール値が 220mg/dL 以上の人が低用量シンバスタチンで 6 年間治療されたが、結果はこの時代には珍しく対照群なしの研究として報告された [26]。横軸はスタチン治療後(中)の総コレステロール値で群分けされている (図 8)。

結果をみると、コレステロール値が 220mg/dL から下がるにつれて、心血管疾患死、脳卒中死、癌死、総死亡率が上がった。

コレステロール高値群でこれらの死亡率が高いのは、この対象者の中に家族性高コレステロール血症の人が一般集団の 12 倍多く含まれていたことによると解釈できる。

日本動脈硬化学会は総コレステロール値の上限として 240、心疾患などの既往歴のある人は 220mg/dL とするガイドラインを作っているが、この研究結果はそのガイドラインと矛盾する。われわれは TC 値をスタチンで 220mg/dL 以下に下げることの危険性を強調している [27]。

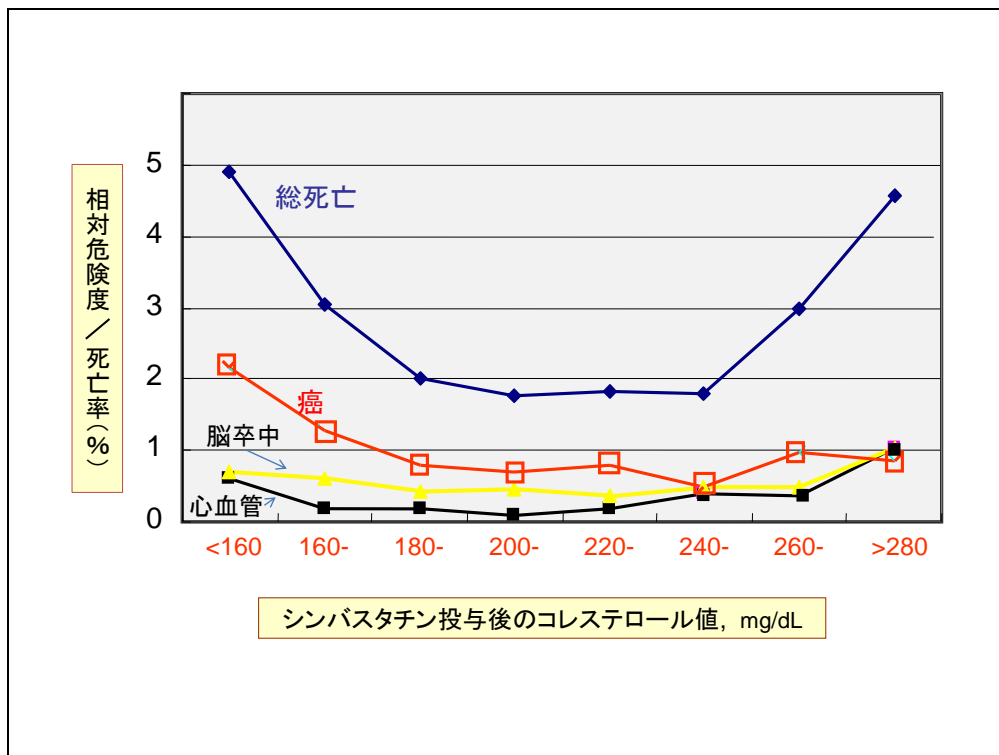


図 8 低用量シンバスタチンを用いた日本脂質介入試験

コレステロール値が 220mg/dL 以上の人を対象に、スタチンを 6 年間投与した (35-70 歳、41,801 名)。コレステロール値は 1, 2 週間の間を下がる。横軸は、スタチン治療中のコレステロール値によってグループ分けしたもの。縦軸は 200mg/dL の点を基準として示された相対危険度に、この点での死亡率を乗じたものである。各死因の重さをわかりやすくしえたものであり、基準点での値で除することにより、もとのデータが再現できる。この集団は一般集団の約 12 倍の家族性高コレステロール血症を含む。

スタチン使用の米国退役軍人の追跡研究

心不全と診断された米国退役軍人がスタチン治療を 5 年間受けた。スタチン治療なしの群と比較された (図 9) [28]。この論文の著者は、「この期間にスタチン治療を受けなかった退役軍人は受けた人に比べ、総死亡率が 1.6 倍高くなりそうだ」と結論した。

しかしながら、スタチンの使用者と非使用者を比べる統計処理には決定的な問題がある。スタチンの使用者と非使用者に群分けしたとき、前者のコレステロール値は後者より高かったはずである。とくに高齢者群では、血中コレステロール値と総死亡率の間にはしばしば負の相関がみられる [2]。したがってスタチン使用者群は群分けの最初に総死亡率が低くなる特質をもっていたと合理的に推測され、これが図 9 の総死亡率に反映されたと理解できる。この種のコホ

ート研究では、群分けの時に背景のコレステロール値の分布を合わせるものが、必須である。

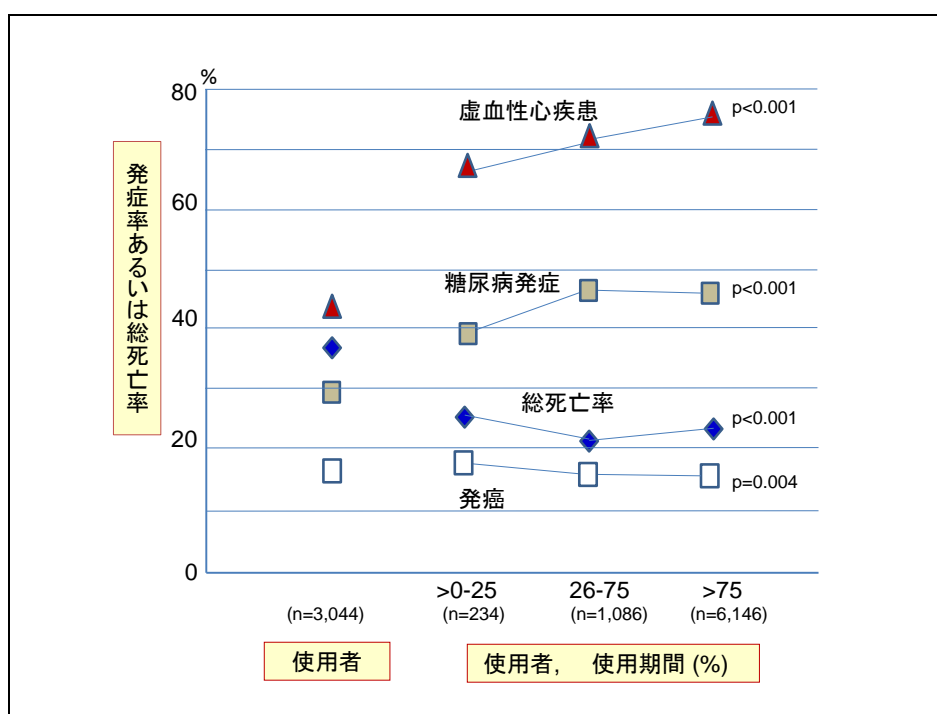


図 9 米国退役軍人の追跡調査

米国退役軍人を対象に、スタチンの非-使用者と使用者を 5 年間追跡した。スタチン使用群は使用期間で 3 群に分けた (横軸)。平均年齢 72 歳の 10,510 名 (主に男性) がスタチン治療を受け、スタチン治療を受けなかった 3,044 名との比較がなされた。

糖尿病の発症率はスタチン治療群で高く、スタチン使用の期間に応じて増加しているように見える (図 9) が、このことはスタチンが糖尿病を新規発症させるという他の研究結果と合う [7]。スタチンが糖尿病を発症させるメカニズムは、他で詳しく論じた [7]。

より重要なことは、冠動脈心疾患死亡率がスタチン使用者群で高く、スタチン使用期間に応じて上がっているらしいことである (図 9)。平均 72 歳では家族性高コレステロール血症の割合は一般集団より低く、冠疾患死亡率とコレステロール値の間に正の相関は認められないばかりか、負の相関さえ期待できることである [29]。ここでわれわれは図 9 の結果を、「スタチンは前節で説明したようなメカニズムで、心疾患死亡率を上げている」と解釈する。少なくとも、1990 年代に行われた臨床試験の報告のような 30%ほどの冠疾患イベントの低下 (図 1、右) とは、相容れない。

癌と診断されたデンマーク人の大規模追跡研究

40 歳以上でがんと診断されたデンマーク人を 15 年間追跡し、スタチンの使用者と非使用者が比較された [30]。この大規模なコホート研究で著者は「癌死亡率と総死亡率はスタチン使用者の方が低かった」と結論した(図 10)。しかし、図 9 の場合(米国退役軍人の追跡研究)と同じ批判がこの結論に適用できる。すなわち、スタチンの使用者と非使用者の間で背景のコレステロール値が補整されておらず、これなしではいかなる結論も出せないことである。

米国退役軍人の場合と同様に(図 9)、心血管疾患死亡率はスタチン使用者群の方が高く、スタチンの用量依存的に上がっているように見える。われわれはこの結果を、「この集団の心血管疾患死亡率がスタチンにより、前述のようなメカニズムで上昇させた」と理解している。少なくとも、これらの結果は、30%ほどの冠疾患の死亡率を下げたという臨床試験の結果(図 1、左)とは相いれない。

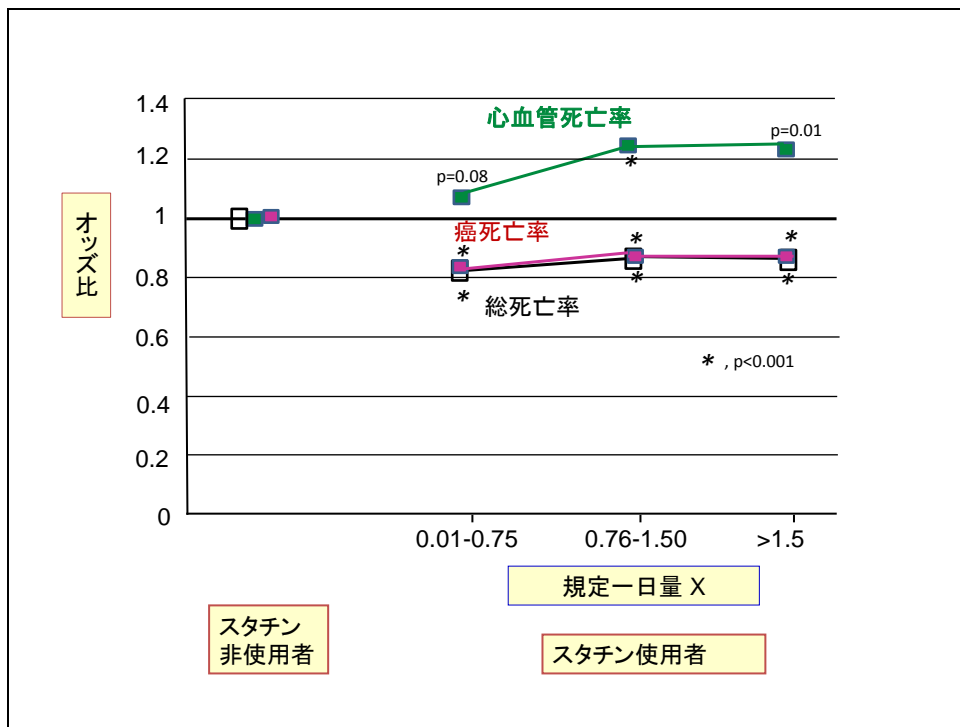


図 10 スタチン用量と癌死亡率、心血管疾患死亡率および総死亡率との関係

国勢調査で癌と診断されたデンマーク人(40 歳以上)を 15 年(中央値 2.6 年)追跡した [30]。スタチンの非使用者の値は原報では統計に含まれているが、この図ではスタチンの使用者と非使用者の間を線でつなげなかった。両群の背景のコレステロール値の差が補整されていないからである。スタチン使用者は使用量(1 日規定使用量の何倍かで示した)で 3 群に分けられた。

次の3項目の和訳は省略した。

スタチン心筋症

スタチンの心臓病に対するほかの多面的な効果

エキスパートのコメント

5年間の展望

薬理的なエビデンスと臨床試験結果から、スタチンはビタミン K2 産生を抑えることによって動脈石灰化を促進することが明らかとなった。スタチンは心筋の CoQ₁₀ とヘム A を減らし、Se 含有タンパクの産生を抑えてミトコンドリアの ATP 産生を損なう。要約すると、スタチンは冠疾患予防に効果がないばかりか、冠疾患と心不全を促進する。

コレステロール低下医療に関わる内科医は、インフォームドコンセントのモラル上の責任を無視することはできない。よく知られているスタチンの横紋筋融解や肝不全のほか、冠疾患と心不全をひきおこすこと、糖尿病の新規発症、発癌性、催奇性、中枢・末梢神経症などすべての有害作用について、患者は知らされていなければならない。大部分のこれらのスタチン有害作用は 6 年あるいはそれ以上服用の後に明白になる。慢性的に投与すると最終的には、薬理的、また生化学的研究により明らかにされたような副作用があらわれる。

参考文献

Papers of special note have been highlighted as: . of interest .. of considerable interest

1. Barter PJ, Caulfield M, Eriksson M, et al. Effects of torcetrapib in patients at high risk for coronary events. N Engl J Med 2007;357(21):2109-22

2. Okuyama H, Ichikawa Y, Sun Y-J, et al. Prevention of Coronary Heart Disease—from the cholesterol hypothesis to w-6/w-3 balance. Karger; Basel: 2007

.. This book critically analyzed the available evidence underlying the so-called cholesterol hypothesis, leading to the conclusions that high blood cholesterol level is not a major causative factor for atherosclerosis among general populations over 40-50 years of age, the proportion of familial hypercholesterolemia in the study population is positively associated with relative risk of high cholesterol for coronary heart disease (CHD), and that high cholesterol is a predictor of low mortality rates from cancer and all causes. Instead, high dietary v-6/v-3 ratio and corresponding tissue ratio was proposed as the major risk factor associated with CHD.

3. Ravnskov U. Fat and cholesterol are good for you!. GB Publishing; Sweden: 2009

.. Following the pioneering book by this author 'Cholesterol Myths', this book emphasizes that

there are no scientific lines of evidence for saturated fat and cholesterol causing atherosclerosis.

4. de Lorgeril M. Cholesterol and statins. Sham science and bad medicine. Thierry Souccar Publishing; France: 2014 .. This book critically evaluated clinical papers claiming that statins are effective in lowering CHD events. The important roles of the new penal regulations on clinical trials, which came into effect in 2004 in the EU, were emphasized; dramatic decrease in effectiveness of statins in CHD was noted after the EU regulations.
5. Bollapragada SS, Norrie JD, Norman JE. Review of new regulations for the conduct of clinical trials of investigational medicinal products. *BJOG* 2007;114(18):917-21 6. Okuyama H, Hamazaki T, Ogushi Y, et al. New Cholesterol Guidelines for Longevity (2010). *World Rev Nutr Diet* 2011;102:124-36
- . As an extension of [2], this book from the Japan Society for Lipid Nutrition criticized the cholesterol guidelines for the prevention of atherosclerotic diseases, which had long been adopted by medical societies in Japan and also worldwide. New directions of lipid nutrition for the prevention of elderly-onset diseases were proposed.
7. Okuyama H, Hamazaki T, Ogushi Y, et al. Risks of diabetes mellitus and cancer caused by cholesterol lowering medications. *Lipid Technology* 2014;26(3):55-9; DOI: 10.1002/lite.201400010
8. Mitchell P. Possible molecular mechanisms of the protonmotive function of cytochrome systems. *J Theor Biol* 1976;62(2):327-67
9. Mitchell P. The classical mobile carrier function of lipophilic quinones in the osmochemistry of electron-driven proton translocation. In: Lenaz G, Barnabei O, Rabbi A, Battino M, editors. *Highlights in Ubiquinone research*. Taylor and Francis; London: 1990. p. 77-82
10. Lenaz G, Fato R, Castelluccio C, et al. Coenzyme Q saturation kinetics of mitochondrial enzymes: theory, experimental aspects and biomedical implications. In: Folkers K, Yamagami T, Littarru GP, editors. *Biomedical and clinical aspects of coenzyme Q*, (Vol 6). Elsevier; Amsterdam: 1991. p. 11-18
11. Turunen M, Olsson J, Dallner G. Metabolism and function of coenzyme Q. *Biochim Biophys Acta* 2004;1660(1-2): 171-99
12. Ernster L, Forsmark-Andre_e P. Ubiquinol: an endogenous antioxidant in aerobic organisms. *Clin Investig* 1993; 71(8 Suppl): S60-5
13. Villalba JM, Navarro F, Gomez-Diaz C, et al. Role of cytochrome b5 reductase on the antioxidant function of coenzyme Q in the plasma membrane. *Mol Aspects Med* 1997;18(Suppl):S7-13
14. Piccinini AM, Midwood KS. DAMPening inflammation by modulating TLR signaling. *Mediators Inflamm* 2010;2010:1-21
15. Hartenbach W. Die Cholesterin Lage-das Ma rchen vom bo sen Cholesterin, F.A. Herbig

- Verlagsbuchhandlung GmbH; München: 2008. Based on observations on thousands of artery plaques, the author, former pathology professor at München University, emphasized that cholesterol is not a causative factor of atherosclerosis; pathological changes in artery tissues are observed well before fatty streaks in the artery wall are observed.
16. Larsen S, Stride N, Hey-Mogensen M, et al. Simvastatin effects on skeletal muscle: relation to decreased mitochondrial function and glucose intolerance. *J Am Coll Cardiol* 2013;61(1):44-53
 .. For the first time, statins' adverse effects on human skeletal muscle were evaluated biochemically. The reported changes in biochemical parameters caused by statin administration were substantiated.
 17. Blankenberg S, Rupprecht HJ, Bickel C, et al. Glutathione peroxidase 1 activity and cardiovascular events in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 2003;349(17):1605-13
 18. Culver AL, Ockene IS, Balasubramanian R, et al. Statin use and risk of diabetes mellitus in postmenopausal women in the Women' s Health Initiative. *Arch Inter Med* 2012; 172(2):144-52. A large-scale, long-term follow-up study on US nurses provided firm evidence that statins increase the onset of diabetes mellitus.
 19. Okuyama H, Hamazaki T, Ogushi Y, et al. Statins are contraindicated to diabetics-Urgent Proposal. *J Lipid Nutr* 2013;22(2):173-86; in Japanese with English summary
 20. Price PA, Faus SA, Williamson MK. Warfarin causes rapid calcification of the elastic lamellae in rat arteries and heart valves. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; 18(9):1400-7
 21. Booth SL, Lichtenstein AH, O' Brien-Morse M, et al. Effects of a hydrogenated form of vitamin K on bone formation and resorption. *Am J Clin Nutr* 2001;74(6):783-90
 22. Saremi A, Bahn G, Reaven PD, et al. Progression of vascular calcification is increased with statin use in the Veterans Affairs Diabetes Trial (VADT). *Diabetes Care* 2012;35(11):2390-2 23. ADA: statin Use Tied to Faster Plaque Buildup. Published: Jun 11 2012. By Chris Kaiser, Cardiology Editor, MedPage Today Available from: <http://www.medpagetoday.com/MeetingCoverage/ADA/33191>
 24. Nakazato R, Gransar H, Berman DS, et al. Statins use and coronary artery plaque composition: results from the International Multicenter CONFIRM Registry. *Atherosclerosis* 2012;225(1):148-53
 25. Schlieper G, Westenfeld R, Krüger T, et al. Circulating nonphosphorylated carboxylated matrix gla protein predicts survival in ESRD. *J Am Soc Nephrol* 2011;22(2): 387-95
 26. Matsuzaki M, Kita T, Mabuchi H, et al. Large scale cohort study of the relationship between serum cholesterol concentration and coronary events with low-dose simvastatin therapy in Japanese patients with hypercholesterolemia. *Circ J* 2002;66(12): 1087-95. The first large-scale intervention trial with simvastatin performed mostly by members of the Japan Atherosclerosis

Society. This article is important in understanding how the results are inconsistent with their cholesterol guidelines and were skewed by their interpretations.

27. Hamazaki T, Okuyama H, Ogushi Y, et al. Cholesterol issues in Japan - why are the goals of cholesterol levels set so low? *Ann Nutr Metab* 2013;62(1):32-6. Critical evaluation of the cholesterol guidelines written by the Japan Atherosclerotic Society and supported by several other medical societies in Japan.
28. Thambidorai SK, Deshmukh AR, Walters RW, et al. Impact of statin use on heart failure mortality. *Int J Cardiol* 2011; 147(3):438-43
29. Kronmal RA, Cain KC, Ye Z, et al. Total serum cholesterol levels and mortality risk as a function of age. A report based on the Framingham data. *Arch Intern Med* 1993; 153(9):1065-73
30. Nielsen SF, Nordestgaard BG, Bojesen SE, et al. Statin use and reduced cancer-related mortality. *N Engl J Med* 2012;367(19): 1792-802. A large-scale, cohort study of Danes, comparing statin users and statin non-users. This is a good example of the risk of simply reading the abstract without examining presented data; the possibility of statins causing cardiovascular diseases is obvious in the data presented.
31. Schick BA, Laaksonen R, Frohlich JJ, et al. Decreased skeletal muscle mitochondrial DNA in patients treated with high-dose simvastatin. *Clin Pharmacol Ther* 2007; 81(5):650-3
32. Mikus CR, Boyle LJ, Borengasser SJ, et al. Simvastatin impairs exercise training adaptations. *J Am Coll Cardiol* 2013;62(8): 709-14
33. Marz W, Siekmeier R, Müller HM, et al. Effects of lovastatin and pravastatin on the survival of hamsters with inherited cardiomyopathy. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2000;5(4):275-9
34. Satoh K, Yamato A, Nakai T, et al. Effects of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors on mitochondrial respiration in ischaemic dog hearts. *Br J Pharmacol* 1995;116(2):1894-8
35. Satoh K, Ichihara K. Lipophilic HMG-CoA reductase inhibitors increase myocardial stunning in dogs. *J Cardiovasc Pharmacol* 2000;35(2):256-62
36. Ichihara K, Satoh K, Yamamoto A, et al. [Are all HMG-CoA reductase inhibitors protective against ischemic heart disease?]. *Folia Pharmacol Jpn (Nihon Yakurigaku Zasshi)* 1999;114(Suppl 1):142P-9P
37. Folkers K, Langsjoen P, Willis R, et al. Lovastatin decreases coenzyme Q levels in humans. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87(22):8931-4
38. Silver MA, Langsjoen PH, Szabo S, et al. Effect of atorvastatin on left ventricular diastolic function and ability of coenzyme Q10 to reverse that dysfunction. *Am J Cardiol* 2004;94(10):1306-10

.. This is the first study to demonstrate that statins commonly produce diastolic dysfunction, a precursor to heart failure, in previously healthy subjects.

39. Langsjoen PH, Langsjoen JO, Langsjoen AM, et al. Treatment of statin adverse effects with supplemental Coenzyme Q10 and statin drug discontinuation. *BioFactors* 2005;25(1-4):147-52
40. Suzuki T, Nozawa T, Sobajima M, et al. Atorvastatin-induced changes in plasma coenzyme Q10 and brain natriuretic peptide in patients with coronary artery disease. *Int Heart J* 2008;49(4):423-33
41. Langsjoen PH, Langsjoen AM. The clinical use of HMG CoA-reductase inhibitors and the associated depletion of coenzyme Q10. A review of animal and human publications. *BioFactors* 2003;18(1-4):101-11
42. Fuhrmeister J, Tews M, Kromer A, et al. Prooxidative toxicity and selenoprotein suppression by cerivastatin in muscle cells. *Toxicol Lett* 2012;215(3):219-27
43. Moosmann B, Behl C. Selenoproteins, cholesterol-lowering drugs, and the consequences: revisiting of the mevalonate pathway. *Trends Cardiovasc Med* 2004; 14(7):273-81
44. Moosmann B, Behl C. Selenoprotein synthesis and side-effects of statins. *Lancet* 2004;363(9412):892-4
45. Keyhani J, Keyhani E. Mevalonic acid as a precursor of the alkyl sidechain of heme a of cytochrome c oxidase in yeast *Saccharomyces cerevisiae*. *FEBS Lett* 1978; 93(2):271-4
46. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, et al. Heart disease and stroke statistics - 2014 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2014;129(3): e28-292
47. Lefeber DJ, de Brouwer AP, Morava E, et al. Autosomal recessive dilated cardiomyopathy due to DOLK mutations results from abnormal dystroglycan O-mannosylation. *PLoS Genet* 2011;7(12): e1002427
48. Kapusta L, Zucker N, Frenckel G, et al. From discrete dilated cardiomyopathy to successful cardiac transplantation in congenital disorders of glycosylation due to dolichol kinase deficiency (DK1-CDG). *Heart Fail Rev* 2013;18(2):187-96
49. Laufs U, La Fata V, Plutzky J, et al. Upregulation of endothelial nitric oxide synthase by HMG CoA reductase inhibitors. *Circulation* 1998; 97(12):1129-35
50. Huang KC, Chen CW, Chen JC, et al. HMG-CoA reductase inhibitors inhibit inducible nitric oxide synthase gene expression in macrophages. *J Biomed Sci* 2003; 10(4):396-405
51. Kobashigawa JA, Katznelson S, Laks H, et al. Effect of pravastatin on outcomes after cardiac transplantation. *N Engl J Med* 1995;333(10):621-7
52. Bonsu KO, Kadirvelu A, Reidpath DD. Statins in heart failure: do we need another trial? *Vasc Health Risk Manag* 2013;9: 303-19
53. Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R, et al. GISSI-HF Investigators. Effect of rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008;372(9645):1231-9
54. Kjekshus J, Apetrei E, Barrios V, et al. CORONA Group. Rosuvastatin in older patients with

- systolic heart failure. *N Engl J Med* 2007; 357(22):2248-61
55. Knopp RH, d' Emden M, Smilde JG, et al. Efficacy and safety of atorvastatin in the prevention of cardiovascular end points in subjects with type 2 diabetes: the Atorvastatin Study for Prevention of Coronary Heart Disease Endpoints in non-insulin-dependent diabetes mellitus (ASPEN). *Diabetes Care* 2006; 29(7): 1478-85
56. Wanner C, Krane V, Ma ¨ rz W, et al. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2005;353(3):238-48