

Uso de estatinas en el atleta: ¿Mito o realidad?

Use of statins in the athlete: Myth or reality?

Dr. Walter Masson¹ Dr. Diego Iglesias,¹ Dra. Paula Stuart Presas¹

¹Servicio de Cardiología, Hospital Italiano de Buenos Aires, Ciudad de Buenos Aires, Argentina

Resumen

La asociación entre la toxicidad muscular inducida por estatinas y la actividad física competitiva es controvertida. Si la miotoxicidad inducida por las estatinas aumentara con el ejercicio, podría limitar la recomendación de la actividad física en los sujetos dislipidémicos o favorecer un tratamiento hipolipemiente insuficiente en pacientes que realizan un ejercicio de mayor intensidad, como sucede en los atletas. Algunos autores sugieren que el ejercicio intenso realizado por los atletas puede exacerbar la lesión muscular resultante de la administración de estatinas. Por otro lado, los ejercicios crónicos de intensidad moderada, realizados antes de iniciar el tratamiento con estatinas, podrían atenuar los efectos nocivos y mejorar la función muscular. Otros autores concluyen que, si bien las estatinas podrían aumentar la incidencia de molestias musculares relacionadas con el ejercicio y, en algunos casos, aumentar las enzimas musculares, no reducen la fuerza muscular, la resistencia o el rendimiento general asociado con la actividad física. La información actual sobre el potencial impacto negativo de las estatinas sobre el desempeño de los atletas es escasa y con grandes limitaciones metodológicas. Por lo tanto, hasta no contar con estudios aleatorizados que analicen con mayor profundidad esta problemática, los atletas que utilicen estatinas deben continuar la terapia farmacológica durante la actividad física.

PALABRAS CLAVE: estatinas, atletas, miopatía

Abstract

The association between muscle toxicity induced by statins and competitive physical activity is controversial. If the myotoxicity induced by statins increases with exercise, it could limit the recommendation of physical activity in dyslipidemic subjects or favor an insufficient lipid-lowering treatment in patients who perform a more intense exercise, as happens in athletes. Some authors suggest that intense exercise performed by athletes can exacerbate muscle injury resulting from the administration of statins. On the other hand, chronic exercises, of moderate intensity, performed before starting treatment with statins, could attenuate the harmful effects and improve muscle function. Other authors conclude that while statins may increase the incidence of muscular discomfort related to exercise and, in some cases, increase muscle enzymes, they do not reduce muscle strength, endurance or overall performance associated with physical activity. The current evidence on the potential negative impact of statins on the performance of athletes is poor and with great methodological limitations. Therefore, until we have randomized studies that analyze this problem, athletes who use statins should continue pharmacological therapy during physical activity.

KEYWORDS: statins, athletes, myopathy

Recibido en abril de 2019 – Aceptado en mayo de 2019
Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Correspondencia:
Walter Masson. e-mail: walter.masson@hospitalitaliano.org.ar

ESTATINAS Y MIOPATÍA

Las estatinas constituyen el grupo de fármacos hipolipemiantes más utilizados en nuestro país. Actúan inhibiendo la enzima 3-hidroxi-3-metilglutairil-coenzima A (HMG-CoA) reductasa, con lo que disminuyen la formación de mevalonato

y, en consecuencia, reducen la síntesis hepática de colesterol.¹

Como todo fármaco, las estatinas pueden producir efectos adversos. Probablemente, la miopatía sea el efecto adverso más difundido en la comunidad médica (y en los pacientes) y, en cierto modo, la

situación más conflictiva.^{2,3} La miopatía incluye las mialgias (dolores musculares sin elevación de la creatinina fosfoquinasa [CPK]), la miositis (síntomas con elevación de la CPK) y la rabdomiólisis (valor de CPK > 10 veces el valor normal, con compromiso de la función renal).

Al analizar la información brindada por los ensayos clínicos, la incidencia de efectos adversos musculares en los sujetos tratados con estatinas fue similar al grupo placebo.⁴ El problema de los ensayos clínicos es que podrían seleccionar demasiado a la población (excluyendo a aquellos pacientes con factores de riesgo para miopatías) y, por lo tanto, subestimar la verdadera incidencia de efectos adversos musculares.

A diferencia de lo que ocurre en los grandes ensayos clínicos, en los registros la aparición de miopatía es mucho más frecuente (7%-29%).⁵⁻⁹ Sin embargo, la mayoría de los registros no tienen un grupo control para poder comparar los resultados y, como todos los estudios observacionales, no están exentos de sesgos y factores de confusión.

Sea cual fuera la verdadera incidencia de efectos adversos, la mayoría de ellos son leves, no comprometen clínicamente al paciente y, abordados correctamente, no cambian sustancialmente el tratamiento en la mayoría de los casos.

Otro punto para considerar en la incidencia de miopatía en un escenario “real” (fuera de los ensayos clínicos) es lo que se conoce como el efecto nocebo. A diferencia del efecto placebo, en el que la creencia en la eficacia de un fármaco mejora los síntomas de un paciente, el efecto nocebo ejerce una influencia negativa sobre el sujeto, quien se siente peor ante la expectativa de que un tratamiento pueda hacerle daño. Una reciente publicación, que analizó a los pacientes del estudio ASCOT-LLA, no informó un exceso de efectos adversos musculares relacionados con la toma de atorvastatina durante la fase aleatorizada y a ciego del estudio.¹⁰ Sin embargo, en la fase abierta (suspendido el enmascaramiento), los síntomas musculares fueron más frecuentes entre las personas que tomaban dichos fármacos, en comparación con el placebo. La explicación, al menos en parte, estaría dada por el efecto nocebo. La aparición de dicho efecto podría estar relacionada con la percepción inadecuada del paciente sobre el

uso de estatinas, basada en informes negativos de la prensa o la mala comprensión de los prospectos que acompañan las presentaciones farmacéuticas.^{11,12} Otro problema habitual al analizar la bibliografía es que tanto los registros como los estudios clínicos utilizan frecuentemente diferentes definiciones de “intolerancia a las estatinas”, y los resultados muchas veces no son comparables. En términos generales, la intolerancia a las estatinas se entiende como la incapacidad de continuar usando una estatina para reducir el riesgo cardiovascular, debido a la aparición de síntomas o anomalías del laboratorio atribuibles a la iniciación o titulación de la dosis.

En estudios preclínicos se ha demostrado que las estatinas reducen la función mitocondrial, mediante la atenuación de la producción de energía y la alteración de la degradación proteica muscular. Al bloquear la síntesis de colesterol en la fase inicial del proceso, las estatinas inhiben, a su vez, la producción de metabolitos importantes para el funcionamiento normal del miocito esquelético como la ubiquinona (coenzima Q10), los dolicoles y otros isoprenoides prenilados.¹³ Esta teoría se ve apoyada por el hecho de que los inhibidores de la escualeno reductasa (fármacos que inhiben la producción del colesterol sin afectar la producción de metabolitos isoprenilados) producen una reducción de la miotoxicidad en estudios *in vitro*.¹⁴

Sin embargo, si bien existe cierta evidencia sobre la disfunción mitocondrial como consecuencia de la deficiencia de la coenzima Q10,¹⁵ no pudo demostrarse que el suplemento con ubiquinona mejore la función muscular, lo que sugiere la participación de otros mecanismos.¹⁶ En este sentido, un reciente metanálisis de estudios aleatorizados tampoco pudo demostrar el beneficio de los suplementos con coenzima Q10 en la miotoxicidad inducida por estatinas.¹⁷

Ciertas situaciones predisponen a la toxicidad muscular de las estatinas¹⁸ (Tabla 1). Por ejemplo, la deficiencia de vitamina D es un factor de riesgo conocido para la aparición de miopatía por estatinas. Asimismo, algunos autores sugieren que los suplementos de vitamina D3 mejorarían los parámetros de fuerza muscular en los atletas, y hasta recomiendan administrar dichos suplementos cuando los niveles de vitamina D en sangre son muy

Tabla 1. Factores predisponentes para la aparición de miotoxicidad por estatinas.

Datos antropométricos	Edad > 80 años Mujeres Bajo peso corporal Origen asiático
Condiciones concomitantes	Infección aguda Hipotiroidismo Insuficiencia renal Politraumatismo Infección por VIH Trasplante cardíaco Diabetes mellitus Deficiencia de vitamina D Cirugía mayor Alcoholismo
Antecedentes	Enfermedades inflamatorias o defectos neuromusculares Antecedente de dolor muscular de origen desconocido Antecedente de elevación de CPK Antecedente de toxicidad muscular con hipolipemiantes

bajos (< 20 ng/ml).¹⁹ Sin embargo, es insuficiente la información que soporte la efectividad de los suplementos de vitamina D en el contexto de la miopatía por estatinas, a pesar de que muchos pacientes con síntomas musculares asociados con el uso de hipolipemiantes tienen concentraciones bajas de dicha vitamina en sangre.^{20,21}

¿Y el ejercicio? En este escenario, y fundamentalmente los atletas de alto rendimiento que realizan actividad física intensa, ¿podrían tener mayor predisposición a presentar miopatía por estatinas? Esto último no es un tema menor, ya que si la miotoxicidad inducida por las estatinas aumentara con el ejercicio, podría limitar la recomendación de actividad física en los sujetos dislipidémicos o favorecer un tratamiento hipolipemiente insuficiente en los pacientes que realizan ejercicio de mayor intensidad, como sucede con los atletas.

ESTATINAS Y EJERCICIO: MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS

Según algunos autores, el daño mitocondrial causado por las estatinas, asociado con el aumento del requerimiento energético y el agotamiento del glucógeno debido al ejercicio, podría ser un factor de exacerbación.²² La activación de la vía de la proteína quinasa a través de los isoprenoides,

estimulada por la contracción muscular, podría ser otro mecanismo.

Un estudio realizado por Urso y colaboradores analizó la expresión genética ocho horas después de un ejercicio extremo en sujetos que recibieron 4 semanas de atorvastatina (80 mg/día) o placebo. Los resultados mostraron que las estatinas produjeron alteraciones significativas en los genes involucrados en la vía ubiquitina-proteasoma (UPP), relacionado con el catabolismo de las proteínas, la inflamación y la apoptosis.²³ Como limitación, dicha investigación no midió proteínas musculares, y, en consecuencia, no pudo analizar si los cambios en el ARN mensajero se asociaron con alteraciones funcionales. Sin embargo, estudios en animales sí han demostrado que la regulación positiva de los genes UPP se asociaron con aumentos en el catabolismo de las proteínas.²⁴

LA EVIDENCIA CLÍNICA

Con el ejercicio vigoroso es frecuente presentar dolor muscular tardío hasta 3 días después de la actividad física, y la CPK puede aumentar dentro de las 48 horas y no descender por hasta 7 días. Este fenómeno se acentúa con la edad y la falta de acondicionamiento físico.

Dado que la aptitud cardiorrespiratoria se asocia inversamente con el riesgo cardiovascular, de manera independiente del sexo y la terapia con estatinas,²⁵ es importante conocer la influencia de dichos fármacos sobre la actividad muscular de los atletas que buscan aumentar o mantener su condición física.

Datos preliminares sugirieron que el tratamiento con estatinas se asociaba con una reducción del 10% en la actividad física moderada.²⁶ Sin embargo, a pesar de tener en cuenta el historial médico y otros factores de confusión, se trató de un estudio prospectivo observacional que evaluó solo hombres mayores de 65 años. Otros ensayos que han evaluado el impacto sobre la actividad física de la terapia estatínica en la población general, en caminadores o en corredores amateurs no han logrado demostrar dichos hallazgos.²⁷⁻²⁹ Asimismo, en un gran análisis emparejado por puntaje de propensión el tratamiento con estatinas se asoció, tanto en hombres como en mujeres, con mejores equivalentes metabólicos en

una prueba de ejercicio gradual en cinta rodante.³⁰ Además, otro estudio informó que la interrupción por un corto período de la terapia con estatinas no alteró la capacidad aeróbica máxima ni la resistencia aeróbica en adultos físicamente activos de mediana edad, con pocas o ninguna molestia muscular previamente informada con dichos fármacos.³¹

Hace más de 20 años, un pequeño ensayo aleatorizado, controlado con placebo y a doble ciego evaluó el daño muscular durante el ejercicio en pacientes que recibían lovastatina. Se estudiaron 59 hombres sanos de entre 18 y 65 años, con niveles de colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad (LDLc) > 130 mg/dl a pesar del tratamiento dietario.³² Los sujetos se asignaron al azar para recibir lovastatina (40 mg/día) o placebo durante 5 semanas. Los participantes realizaron ejercicios en cinta, agregando luego flexiones de brazo. Luego de ajustar por las diferencias basales, los niveles de CPK fueron 62% y 77% más altos ($p < 0.05$) en el grupo de lovastatina, 24 y 48 horas después del ejercicio en cinta rodante. Otro estudio que evaluó la misma estatina no pudo demostrar dichos hallazgos luego del ejercicio en sujetos jóvenes (27-28 años), aunque el número de individuos evaluados fue muy reducido.³³

Otra investigación aleatorizada que evaluó a 79 pacientes que realizaron actividad física luego de 5 semanas de tratamiento con estatinas (atorvastatina 10 mg vs. 80 mg), comunicó que los valores de CPK y el dolor muscular aumentaron por encima de los niveles previos al ejercicio en todos los sujetos, aunque no hubo diferencias entre los grupos con dosis bajas o altas de estatinas.³⁴

Mikus y colaboradores examinaron los efectos de la simvastatina en los cambios en la capacidad cardiorrespiratoria (*fitness*) y en el contenido mitocondrial del músculo esquelético (actividad de la enzima citrato sintasa) en respuesta al ejercicio aeróbico.³⁵ Un total de 37 adultos sedentarios con sobrepeso u obesidad, con al menos 2 factores de riesgo de síndrome metabólico, fueron aleatorizados a recibir entrenamiento con ejercicios aeróbicos o ejercicio en combinación con simvastatina (40 mg por día). La aptitud cardiorrespiratoria aumentó en un 10% ($p < 0.05$) en respuesta al ejercicio, pero se vio afectada por la adición de simvastatina, que resultó en un aumento de solo 1.5%. Del mismo

modo, la actividad de la enzima citrato sintasa del músculo esquelético aumentó un 13% en el grupo de ejercicio y solo un 4.5% en el grupo de ejercicio combinado con estatinas.

Finalmente, Coen y colaboradores evaluaron a 31 sujetos hipercolesterolémicos y físicamente inactivos, a los cuales se asignó al azar para recibir rosuvastatina 10 mg (20 semanas) o rosuvastatina/ejercicio (programa combinado de entrenamiento de 3 días/semana entre las semanas 10 y 20).³⁶ No hubo un aumento sostenido anormal de la CPK o informes de mialgias después de la adición del entrenamiento con ejercicios al tratamiento con rosuvastatina.

La información proveniente de estudios que han sido específicamente realizados en atletas es más limitada. Un trabajo prospectivo austríaco evaluó la tolerancia a las estatinas durante 8 años en 22 atletas de elite (media de edad 24 años) que tenían diagnóstico de hipercolesterolemia familiar (colesterol medio 336 mg/dl).³⁷ Solamente seis pacientes (27.3%) toleraron al menos una estatina. Tres de estos seis toleraron la primera estatina prescrita ya que no limitó el rendimiento deportivo. Cambiar la droga demostró que solo dos toleraron las cuatro o cinco estatinas examinadas (atorvastatina, fluvastatina, lovastatina, pravastatina, simvastatina). Los síntomas fueron similares entre las diferentes disciplinas deportivas y entre los tipos de estatinas, los cuales consistieron en dolor muscular, calambres y debilidad. Luego de interrumpir las estatinas, los síntomas desaparecieron en todos los atletas luego de tres semanas desde la suspensión farmacológica.

En otro estudio publicado, Parker y colaboradores evaluaron, antes de una maratón y después de esta, a 37 atletas que usaron estatinas por más de 6 meses, y los compararon con 43 sujetos pertenecientes a un grupo control.³⁸ Las muestras de sangre fueron tomadas un día antes y entre 1 y 24 horas después de la competencia. Dicho estudio puso de manifiesto que el nivel de CPK fue significativamente más elevado luego de la carrera en los sujetos que tomaban estatinas, en comparación con el grupo control, lo que sugiere que el ejercicio podría favorecer el daño muscular.

Recientemente, se publicó una encuesta para examinar la asociación entre el rendimiento de

natación y el uso de estatinas en 749 adultos nadadores (≥ 35 años).³⁹ El uso de estatinas no se asoció significativamente con la distancia nadada en 60 minutos de entrenamiento. El uso de estatinas tampoco afectó el número o la duración de las sesiones de natación por mes. Los autores concluyen que las estatinas no causaron la suficiente fatiga o dolor muscular para requerir una disminución en la duración o la intensidad de los entrenamientos.

Algunos investigadores sugieren que el ejercicio intenso realizado por los atletas puede exacerbar la lesión muscular resultante de la administración de estatinas.⁴⁰ Por otro lado, los ejercicios crónicos de intensidad moderada, efectuados antes de iniciar el tratamiento con estatinas, podrían atenuar los efectos nocivos y mejorar la función muscular. Otros autores concluyen que, si bien las estatinas podrían aumentar la incidencia de molestias musculares relacionadas con el ejercicio y, en algunos casos, aumentar las enzimas musculares, no reducen la fuerza muscular, la resistencia o el rendimiento general asociado con la actividad física.⁴¹

CONCLUSIÓN

En resumen, aunque las estatinas pueden potenciar ligeramente la lesión muscular durante el ejercicio, estos efectos son en gran parte bioquímicos y sin manifestaciones clínicamente relevantes. La información actual sobre el potencial impacto negativo de las estatinas sobre el desempeño de los atletas es escasa y con grandes limitaciones metodológicas. Por lo tanto, hasta no contar con estudios aleatorizados que analicen con mayor profundidad esta problemática, los atletas que utilicen estatinas deben continuar la terapia farmacológica durante la actividad física, ya sea durante los entrenamientos o las competiciones.

BIBLIOGRAFÍA

1. Veillard NR, Mach F. Statins: the new aspirin? *Cell Mol Life Sci* 59:1771-1786, 2002.
2. Brown WV. Safety of statins. *Curr Opin Lipidol* 19:558-562, 2008.
3. Thompson PD, Clarkson P, Karas RH. Statin-associated myopathy. *JAMA* 289:1681-1690, 2003.
4. Kashani A, Phillips CO, Foody JM, Wang Y,

Mangalmurti S, Ko DT, et al. Risks associated with statin therapy: a systematic overview of randomized clinical trials. *Circulation* 114:2788-2797, 2006.

5. Bruckert E, Hayem G, Dejager S, Yau C, Begaud B. Mild to moderate muscular symptoms with high-dosage statin therapy in hyperlipidemic patients-the PRIMO study. *Cardiovasc Drugs Ther* 19:403-414, 2005.

6. Buettner C, Rippberger MJ, Smith JK, Leveille SG, Davis RB, Mittleman MA. Statin use and musculoskeletal pain among adults with and without arthritis. *Am J Med* 125:176-182, 2012.

7. 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* 6:208-215, 2012.

8. Zhang H, Plutzky J, Skentzos S, Morrison F, Mar P, Shubina M, et al. Discontinuation of statins in routine care settings: a cohort study. *Ann Int Med* 158:526-534, 2013.

9. El-Salem K, Ababeneh B, Rudnicki S, Malkawi A, Alrefai A, Khader Y, et al. Prevalence and risk factors of muscle complications secondary to statins. *Muscle Nerve* 44:877-881, 2011.

10. Gupta A, Thompson D, Whitehouse A, Collier T, Dahlof B, Poulter N, 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 placebocontrolled trial and its non-randomised non-blind extension phase. *Lancet* 389:2473-2481, 2017.

11. Webster RK, Weinman J, Rubin GJ. A systematic review of factors that contribute to nocebo effects. *Health Psychol* 35:1334-1355, 2016.

12. Tobert JA, Newman CB. The nocebo effect in the context of statin intolerance. *J Clin Lipidol* 10:739-747, 2016.

13. Sirvent P, Mercier J, Lacampagne A. New insights into mechanisms of statin associated myotoxicity. *Curr Opin Pharmacol* 8:333-338, 2008.

14. Nihimoto T, Tozawa R, Amano Y, Wada T, Imura Y, Sugiyama Y. Comparing myotoxic effects of squalene synthase inhibitor, T91485, and 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A (HMGCoA) reductase inhibitors in human myocytes. *Biochem Pharmacol* 66:2133-2139, 2003.
15. Muraki A, Miyashita K, Mitsuishi M, Tamaki M, Tanaka K, Itoh H. Coenzyme Q10 reverses mitochondrial dysfunction in atorvastatin-treated mice and increases exercise endurance. *J Appl Physiol* 113:479-486, 2012.
16. Deichmann R, Lavie C, Andrews S. Coenzyme q10 and statin-induced mitochondrial dysfunction. *Ochsner J* 10:16-21, 2010.
17. Banach M, Serban C, Sahebkar A, Ursoniu S, Rysz J, Muntner P, et al. Effects of coenzyme Q10 on statin-induced myopathy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Mayo Clin Proc* 90:24-34, 2015.
18. Stroes ES, Thompson PD, Corsini A, Vladutiu GD, Raal FK, Ray KK, et al. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy—European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management. *Eur Heart J* 36:1012-1022, 2015.
19. Chiang CM, Ismael A, Griffis RB, Weems S. Effects of vitamin D supplementation on muscle strength in athletes: a systematic review. *J Strength Cond Res* 31(2):566-574, 2017.
20. Michalska-Kasiczak M, Sahebkar A, Mikhailidis DP, Rysz J, Muntner P, et al. Analysis of vitamin D levels in patients with and without statin-associated myalgia - a systematic review and meta-analysis of 7 studies with 2420 patients. *Int J Cardiol* 178:111-116, 2015.
21. Laufs U, Filipiak KJ, Gouni-Berthold I, Catapano AL; SAMS expert working group. Practical aspects in the management of statin-associated muscle symptoms (SAMS). *Atheroscler Suppl* 26:45-55, 2017.
22. Meador B, Huey KA. Statin-associated myopathy and its exacerbation with exercise. *Muscle Nerve* 42:469-479, 2010.
23. Urso ML, Clarkson PM, Hittel D, Hoffman EP, Thompson PD. Changes in ubiquitin proteasome pathway gene expression in skeletal muscle with exercise and statins. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 25:2560-2566, 2005.
24. Hasselgren PO, Fischer JE. Muscle cachexia: current concepts of intracellular mechanisms and molecular regulation. *Ann Surg* 233:9-17, 2001.
25. Hung RK, Al-Mallah MH, Qadi MA, Shaya GE, Blumenthal RS, Nasir K, et al. Cardiorespiratory fitness attenuates risk for major adverse cardiac events in hyperlipidemic men and women independent of statin therapy: The Henry Ford Exercise Testing Project. *Am Heart J* 170:390-399, 2015.
26. Lee DS, Markwardt S, Goeres L, Lee CG, Eckstrom E, Williams C, et al. Statins and physical activity in older men: the osteoporotic fractures in men study. *JAMA Intern Med* 174:1263-1270, 2014.
27. Panza GA, Taylor BA, Thompson PD, Erhard L, Capizzi JA, Grimaldi AS, et al. The effect of atorvastatin on habitual physical activity among healthy adults. *Med Sci Sports Exerc* 48:1-6, 2016.
28. Bakker EA, Timmers S, Hopman MTE, Thompson PD, Verbeek ALM, Eijvogels TMH. Association between statin use and prevalence of exercise-related injuries: A cross-sectional survey of amateur runners in the Netherlands. *Sports Med* 47:1885-1892, 2017.
29. Williams PT, Thompson PD. Effects of statin therapy on exercise levels in participants in the National Runners' and Walkers' Health Study. *Mayo Clin Proc* 90:1338-1347, 2015.
30. Qureshi WT, Keteyian SJ, Brawner CA, Dardari Z, Blaha MJ, Al-Mallah MH. Impact of statin use on cardiorespiratory fitness in multi-racial men and women: The Henry Ford Exercise Testing (FIT) Project. *Int J Cardiol* 197:76-77, 2015.
31. Ballard KD, Mazur SM, Taylor BA, Thompson PD. Short-term cessation of statin therapy does not alter aerobic exercise performance in physically active middle-aged adults. *Phys Sportsmed* 44:63-67, 2016.
32. Thompson PD, Zmuda JM, Domalik LJ, Zimet

RJ, Staggers J, Guyton JR. Lovastatin increases exercised-induced skeletal muscle injury. *Metabolism* 46:1206-1210, 1997.

33. Reust CS, Curry SC, Guidry JR. Lovastatin use and muscle damage in healthy volunteers undergoing eccentric muscle exercise. *West J Med* 154:198-200, 1991.

34. Kearns AK, Bilbie CL, Clarkson PM, White CM, Sewright KA, O'Fallon KS, et al. The creatine kinase response to eccentric exercise with atorvastatin 10 mg or 80 mg. *Atherosclerosis* 200:121-125, 2008.

35. Mikus CR, Boyle LJ, Borengasser SJ, Oberlin DJ, Naples SP, Fletcher J, et al. Simvastatin impairs exercise training adaptations. *J Am Coll Cardiol* 62:709-714, 2013.

36. Coen PM, Flynn MG, Markifski MM, Pence BD, Hannemann RE. Adding exercise training to rosuvastatin treatment: influence on serum lipids and biomarkers of muscle and liver damage. *Metabolism* 58(7):1030-1038, 2009.

37. Sinzinger H, O'Grady J. Professional athletes suffering from familial hypercholesterolaemia rarely tolerate statin treatment because of muscular problems. *Br J Clin Pharmacol* 57:525-528, 2004.

38. Parker BA, Augeri AL, Capizzi JA, Ballard KD, Troyanos C, Gaggish AL, et al. Effects of statin on creatine kinase levels before and after a marathon run. *Am J Cardiol* 109:282-287, 2012.

39. Terpak K, Guthrie S, Erickson S. Statin use and self-reported swimming performance in US masters swimmers. *J Sports Sci* 33:286-292, 2015.

40. Bonfim MR, Oliveira AS, do Amaral SL, Monteiro HL. Treatment of dyslipidemia with statins and physical exercises: recent findings of skeletal muscle responses. *Arq Bras Cardiol* 104:324-331, 2015.

41. Noyes AM, Thompson PD. The effects of statins on exercise and physical activity. *J Clin Lipidol* 11:1134-1144, 2017.