

Guía para médicos de atención primaria sobre enfermedades vasculares, dislipidemia y desregulación glucémica en la lesión crónica de la médula espinal

Michael Stillman, MD,^{1,2} Savalan Babapoor-Farrokhran, MD,³
Ronald Goldberg, MD,⁴ and David R. Gater, MD, PhD, MS⁵

¹Department of Internal Medicine, Sidney Kimmel Medical College of Thomas Jefferson University, Philadelphia, Pennsylvania; ²Department of Rehabilitation Medicine, Sidney Kimmel Medical College of Thomas Jefferson University, Philadelphia, Pennsylvania; ³Department of Medicine, Einstein Medical Center, Philadelphia, Pennsylvania; ⁴Department of Medicine, Biochemistry, and Molecular Biology, Leonard M. Miller School of Medicine of University of Miami, Miami, Florida; ⁵Department of Physical Medicine & Rehabilitation, Leonard M. Miller School of Medicine of University of Miami, Miami, Florida

Este artículo ha sido traducido al español por:

Melina Longoni, MD¹ Camilo Castillo, MD² e Isaac Hernández Jiménez, MD^{3,4}
En colaboración con el Comité de las Américas de la Asociación Americana de Lesión Medular.

¹Dirección de Discapacidad de Ituzaingó, Buenos Aires

²Rehabilitation Center, Department of Neurosurgery, Division of Physical Medicine and Rehabilitation, University of Louisville School of Medicine, Louisville, Kentucky

³University of Texas Health Science Center Houston, Houston, Texas,

Department of Physical Medicine and Rehabilitation, McGovern Medical School, Houston, Texas

⁴The Institute of Rehabilitation & Research (TIRR) Memorial Hermann, Houston, Texas

Resumen: Los individuos con lesión crónica de la médula espinal (LME) están predispuestos a aterogénesis acelerada, dislipidemia y desregulación glucémica, aunque no se sabe lo suficiente acerca de las etiologías o consecuencias clínicas de estos efectos secundarios de la parálisis. Si bien se han publicado recientemente pautas para la detección y el tratamiento de la enfermedad cardiometabólica en las LME, ha habido una escasez histórica de enfoques basados en datos para estas afecciones. Este artículo describirá lo que se sabe y lo que no se sabe sobre la enfermedad cardiovascular y la desregulación glucémica que con frecuencia acompañan a las LME. Concluirá con una revisión de las recomendaciones informales e impulsadas por las guías que abordan la atención clínica de las personas que viven con LME. **Palabras clave:** dislipidemia, desregulación glucémica, lesión medular, enfermedad vascular

Lista de verificación de mantenimiento de la salud

1. Reducir el número de factores de riesgo cardiometabólico a <3%, incluyendo:
 - a. Reducir la grasa corporal para lograr un índice de masa corporal (IMC) $\leq 22 \text{ kg/m}^2$;
 - b. Reducir los triglicéridos a $\leq 150 \text{ mg/dL}$ y aumentar el HDL-C a $\geq 40 \text{ mg/dL}$;
 - c. Reducir la glucemia en ayunas a $\leq 100 \text{ mg/dL}$ y/o HbA1c a <7%.
2. Fomentar el ejercicio ≥ 150 minutos por semana para aumentar el gasto energético lo suficiente como para lograr un balance energético neutro o negativo (pérdida de grasa).
3. Fomentar la adopción de una dieta saludable para el corazón que se concentre en frutas, verduras, lácteos bajos en grasa, aves, pescado, legumbres y nueces para lograr un balance energético neutro o negativo (pérdida de grasa).
4. Recomendar limitar las grasas saturadas entre 5% y 6% de la ingesta calórica total.

Puntos clave del cuidado episódico

1. Se debe evaluar anualmente la determinación de la grasa corporal como un sustituto de obesidad en el índice de masa corporal (IMC) $\geq 22 \text{ kg/m}^2$, y se debe implementar un balance energético negativo dirigido a la dieta (ingesta) y al ejercicio (gasto) según sea necesario para la pérdida de grasa.
2. El perfil de lípidos en ayunas o, como mínimo, el colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL-C) y los triglicéridos deben evaluarse anualmente, con dieta, ejercicio y prescripción de estatinas o niacina de liberación prolongada para alcanzar el objetivo de triglicéridos de $\leq 150 \text{ mg/dL}$ y HDL-C máx $\geq 40 \text{ mg/dL}$.
3. HbA1c cada 3 años, con dieta, ejercicio y metformina (fármaco de primera línea) prescrito para alcanzar el objetivo de HbA1c <7%; es posible que se requieran agentes de segunda y tercera línea.

Reporte de caso

Un hombre de 45 años con lesión medular espinal (LME) C4 motora completa de 18 años de evolución, acude a usted para una nueva evaluación de paciente. No ha sido visto por un médico de atención primaria por más de 10 años. No tiene antecedentes familiares de diabetes mellitus o enfermedad cardíaca, no tiene problemas cardiopulmonares, nunca ha realizado un programa de ejercicio o acondicionamiento físico constante y no es particularmente consciente de su dieta. En la exploración física, su presión arterial es de 94/60 mm Hg con un pulso regular de 64 latidos por minuto (lpm), su índice de masa corporal (IMC) es de 27 kg / m², sus exámenes cardíacos y pulmonares son normales y tiene lo que parece ser obesidad central. Su colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL-C) es de 76 mg/dL, su colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL-C) es de 34 mg/dL y su nivel de triglicéridos en ayunas es de 170. Su azúcar en sangre en ayunas (ASA) es 91 mg/dL.

Aterogénesis Acelerada

La sarcopenia obligada (pérdida de tejido muscular), la osteopenia, el anabolismo y el sistema nervioso simpático embotado asociados con la LME reducen notablemente el gasto de energía y rara vez se compensan con una reducción concomitante en la ingesta de energía, de modo que a menudo sobreviene obesidad mórbida¹. Debido a que el tejido adiposo es menos denso que el músculo y el hueso, el peso corporal no refleja con precisión la obesidad en personas con LME, donde un IMC de 25 kg/m² generalmente se traduce en > 33% de grasa corporal.²

Sabemos que la adiposidad lleva al síndrome metabólico a través de la liberación de citocinas proinflamatorias, adipocinas, agentes protrombóticos y ácidos grasos no esterificados elevados, y que este medio hormonal da como resultado una aterogénesis acelerada debido al daño endotelial vascular, dislipidemia, hipertensión y resistencia a la insulina en personas con LME.^{1,3,4} Bauman y col. realizaron pruebas de esfuerzo con radionúclidos con ergometría de brazo en 20 individuos asintomáticos de mediana edad con LME y encontraron que 13 (65%) de los sujetos tenían evidencia de isquemia.⁵ Lee y col. realizaron pruebas de estrés con talio en 47 participantes clínicamente asintomáticos. Si bien la positividad de la prueba de esfuerzo se correlacionó con el nivel y la integridad

de la lesión, de modo que aquellos con LME inferior y motora incompleta tenían menos probabilidades que aquellos con lesiones superiores y motoras completas de tener evidencia de isquemia, entre el 50% y el 85% de las pruebas fueron positivas.⁶ Bell y col. compararon los resultados del índice tobillo-brazo (ITB) y del grosor de la íntima-media (GIM) en 105 personas con LME y 156 controles. Aunque no hubo diferencias en los GIM de las extremidades superiores, los ITB y los GIM sublesionales en los participantes con LME demostraron una enfermedad arterial más avanzada.⁷ Orakzai y col. evaluaron a 91 individuos de mediana edad con LME y los compararon con controles sin discapacidad con perfiles de riesgo NCEP (Programa Nacional de Educación de Colesterol, por sus siglas en inglés) similares; las personas con LME tenían puntuaciones de calcio en las arterias coronarias significativamente más altas que las que no las tenían.⁸ Es decir, las personas con LME crónica tienen un mayor riesgo de aterogénesis y cardiopatía isquémica.

No es sorprendente que la enfermedad cardiovascular haya surgido como la principal o la segunda causa principal de mortalidad en las personas con LME, representando entre el 18.4% y el 25% de las muertes.⁹⁻¹¹ Aunque la enfermedad cardíaca también es la principal causa de muerte en los estadounidenses (que representan aproximadamente el 23% de la mortalidad), las personas con LME viven menos años que las personas sin discapacidad, por lo que la enfermedad cardiovascular probablemente representa más años de vida perdidos en las personas con lesiones.¹² No se han realizado estudios prospectivos que investiguen los medios de reducir la morbilidad y la mortalidad debidas a la enfermedad vascular y de las arterias coronarias en personas con LME. Stillman y col. realizaron una evaluación retrospectiva del beneficio sobre la mortalidad que tiene la terapia con estatinas entre los veteranos con LME; aquellos que habían tomado una estatina durante los últimos 15 años tenían una tasa de mortalidad del 37% y aquellos que no habían tomado una estatina tenían una tasa de mortalidad del 58%.¹³ Aunque estos resultados fueron intrigantes, el estudio se vio obstaculizado por sus metodologías y por la homogeneidad de su grupo de sujetos.

Dislipidemia en LME

La LME crónica se asocia típicamente con un patrón particular de dislipidemia, con colesterol total normal

o bajo, pero HDL-C significativamente reducido.^{1,3} Bauman y col. estudiaron a 100 personas con LME y 50 controles sanos y encontraron que los niveles de HDL-C eran significativamente menor en los participantes con LME que en los que no la tenían, que más de un tercio (37%) de los sujetos con LME tenían niveles de HDL-C por debajo de 35 mg/dL, y que el 56% de los participantes con LME tenían un nivel de LDL-C por debajo de 130 mg/dL.¹⁴ Aunque el grupo de sujetos de este estudio fue homogéneo, un trabajo más reciente ha confirmado su hallazgo cardinal de una asociación entre LME crónica y niveles de HDL-C disminuidos. En análisis de 121 personas con LME que viven en la comunidad (19.8% mujeres, 38% afroamericanos y 27.3% hispanos), más del 40% de los sujetos tenían niveles bajos de HDL-C y el 64% tenían niveles elevados de LDL-C.^{15,16} En un estudio separado de 41 sujetos con paraplejía motora completa, el 76% tenía niveles de HDL-C inferiores a 40.¹⁷ Más recientemente, de 473 veteranos con LME (edad media, 56 años, 50% con tetraplejía, 55% blancos, 34% afroamericanos), se encontró que el 69.7% tenía HDL-C por debajo de 40 mg/dL.⁴ Por el contrario, en un informe basado en 3 años de datos de la Encuesta Nacional de Examen de Salud y Nutrición (NHANES por sus siglas en inglés), Toth y col., estimaron que solo el 23% de los estadounidenses sin LME tienen niveles bajos de HDL.¹⁸ Por lo tanto, la prevalencia de HDL-C disminuida es mayor en personas con LME que en las personas que no tienen una. El perfil de lípidos del paciente del estudio de caso puede ser bastante típico dada su lesión crónica.

Prácticamente no se ha realizado ningún estudio que vincule el tratamiento de la dislipidemia en el contexto de una LME crónica con mejoras en la morbilidad y la mortalidad. Nash y col. demostraron que la niacina de liberación prolongada es un medio seguro y tolerable para aumentar el HDL y disminuir los niveles de LDL en personas que viven con LME, pero no se siguieron los criterios de valoración de la enfermedad.¹⁹

Regulación glucémica alterada

En estudios de las décadas de 1980 y 1990, se encontró que los veteranos con LME tenían altas tasas de diabetes mellitus (DM) y tolerancia alterada a la glucosa (TAG) en las pruebas de tolerancia oral a la glucosa (PTOG). Duckworth y col. realizaron PTOG en 41 individuos con LME, y encontraron que el 56.1% de ellos cumplían los criterios para DM.²⁰ Bauman y col. realizaron PTOG

en 100 veteranos con LME crónica y encontraron que el 34% tenía TAG mientras que el 22% tenía DM franca.²¹ Más recientemente las investigaciones han arrojado resultados algo diferentes. En el estudio de Stillman y col. de 19 individuos con LME crónica, solo uno tenía DM cuando se les evaluó con un PTOG, mientras que cuatro adicionales tenían TAG.²² Por el contrario, Gater y col. encontraron que el 49.8% de 473 veteranos con LME tenían ASA superior a 100 mg/dL., lo que sugiere resistencia a la insulina y/o tolerancia alterada a la glucosa.⁴ Es de destacar que el 76.7% de esos veteranos resultaron obesos según los nuevos estándares de IMC para personas con LME.²³

La resistencia a la insulina en la LME parece ser el resultado de la obesidad central, que aumenta los metabolitos de los ácidos grasos y las citocinas proinflamatorias en el hígado y el músculo. Estos factores deterioran la porción proximal de la cascada de insulina fosfatidilinositol (FI) 3-quinasa necesaria para activar y trasladar los receptores de glucosa a las membranas celulares, lo que permite el paso de glucosa de la sangre a la célula.^{1,24} Estudios previos que sugieren que la denervación crónica o la pérdida músculo esquelética contribuye a la resistencia a la insulina^{20,21,25} carece de evidencia de influencia directa sobre la cascada de la insulina FI 3-quinasa, pero es probable que esté relacionada con una acumulación adiposa no reconocida en presencia de una disminución del gasto energético.^{1,3} Existe confusión en cuanto a los medios más significativos para evaluar a las personas con LME para detectar TAG y DM. Tanto en Bauman y col. como en Stillman y col., los sujetos con hiperglucemia en PTOG tendían a tener euglucemia en ayunas, lo que indica que la detección de DM en personas con LME utilizando niveles de glucosa plasmática en ayunas (GPA) puede producir resultados falsos negativos.^{21,22} Además, en Stillman y col, no hubo correlación entre la PTOG y los resultados de la hemoglobina A1c (HbA1c), de modo que nueve sujetos tenían anomalías en una prueba u otra, pero solo dos tenían anomalías en ambas. Nadie ha correlacionado aún los resultados de las pruebas de detección de diabetes con la presencia de enfermedades microvasculares o macrovasculares en personas que viven con LME.

Recomendaciones

Múltiples estudios de ejercicio, incluido el ejercicio aeróbico con manivela de brazos, el entrenamiento

de resistencia de las extremidades superiores, el entrenamiento en cinta rodante con soporte de peso corporal, el ciclismo de estimulación eléctrica funcional de las extremidades inferiores o el entrenamiento de resistencia han demostrado una mejora mínima o modesta en el estado físico y los perfiles cardiometabólicos para personas con LME,²⁶⁻³¹ pero pocos han considerado la influencia de la actividad en el equilibrio energético de todo el cuerpo. El balance energético representa la relación entre el gasto energético de todo el cuerpo y la ingesta energética; cuando este último excede al primero, la energía se almacena como tejido adiposo, la fuerza impulsora del síndrome metabólico. Como tal, la recomendación del Colegio Americano de Medicina del Deporte y Las Guías Dietarias de América, es que 150 minutos de ejercicio por semana probablemente sea insuficiente para las personas con LME en base a su sarcopenia y osteopenia obligadas, lo que reduce notablemente su gasto energético.³² No obstante, una cantidad mínima de ejercicio debe recomendarse hasta que haya claridad con respecto al gasto de energía inducido por el ejercicio. Está disponible para su consideración un compendio de gastos de actividad física para personas con LME.³² Sin embargo, el simple aumento del gasto energético parece insuficiente para los cambios a largo plazo en la composición corporal sin una reducción concomitante de la ingesta energética. Desafortunadamente, la reducción calórica suficiente para lograr un balance energético neutro o negativo en personas con LME puede comprometer aún más la ingesta de micronutrientes esenciales.^{33,34} En ausencia de datos convincentes, recomendamos (a) apuntar al balance energético neutral o negativo, (b) centrarse en 150 minutos de ejercicio a la semana, y (c) sugerir alimentos con menor densidad calórica pero alta de nutrientes.

Hay muy poca claridad sobre el tratamiento de la dislipidemia en el contexto de una LME. Una preocupación es que no ha habido ensayos clínicos prospectivos que demuestren reducciones en la morbilidad o mortalidad con el tratamiento de niveles de lípidos subóptimos en personas con LME. Una segunda preocupación es que los factores de riesgo cardiovascular tradicionales parecen subestimar el riesgo cardíaco real en personas con LME crónica^{4,35} y que nunca se ha establecido un nivel umbral de tratamiento de LDL en LME.²³ Aunque un único estudio retrospectivo demostró que el uso de estatinas

confiere beneficio de mortalidad para las personas con LME,¹³ esos hallazgos no deberían establecer o cambiar los patrones de práctica hasta que se reproduzcan. En ausencia de evidencia firme para el tratamiento de las dislipidemias relacionadas con las LME, sugerimos que se adhieran a las Directrices Multisociedad ACC/AHA (por sus siglas en inglés) de 2018 sobre el manejo del colesterol en sangre.³⁶ En resumen, los estilos de vida saludables para el corazón deben fomentarse a nivel mundial, las personas con enfermedad vascular clínica deben ser tratadas, según la tolerancia, con estatinas de alta intensidad, y las personas con niveles de LDL mayores o iguales a 190 mg/dL deben recibir estatinas de alta intensidad, independientemente del riesgo calculado de enfermedad cardiovascular aterosclerótica a 10 años (ASCVD por sus siglas en inglés). Además, a los adultos de 40 años o más con niveles de LDL mayores o iguales a 70 mg/dL y un riesgo de ASCVD calculado a 10 años de al menos 7.5% se les debe ofrecer tratamiento con una estatina de intensidad moderada. Generalmente recomendamos una evaluación anual de los lípidos y el riesgo cardiovascular.

Las pautas recientes sugieren que es igualmente válido realizar pruebas de detección de TAG y DM en personas con LME con GPA, PTOG y HbA1c²³; creemos que la HbA1c es la más útil y, de las tres modalidades, tiene la ventaja de no requerir ayuno. Dado que muchas personas con LME pueden tener GPA normal en el contexto de una desregulación glucémica y que las excursiones glucémicas posprandiales (por lo tanto, transitorias) experimentadas por muchas personas con lesiones no se han correlacionado con el riesgo de enfermedad de vasos pequeños o grandes, es probable que la HbA1c produzca la evaluación más precisa del control glucémico crónico. Dado el riesgo elevado de TAG y DM durante el curso de una lesión, estamos de acuerdo con Nash y col. en que las personas con LME deben someterse a pruebas de detección de alteraciones del control glucémico al menos cada 3 años.²³ Como ocurre con los pacientes no lesionados, una HbA1c de 5.7% o más es diagnóstica de prediabetes y un valor de 6.5% o más es indicativo de DM franca.

La metformina es el fármaco de primera línea preferido para el tratamiento de la DM con una HbA1c superior al 7%. No existen recomendaciones firmes sobre el uso de agentes de segunda o tercera línea en caso de que el tratamiento con metformina no dé como resultado

un control glucémico adecuado. Las sulfonilureas, los inhibidores de DPP-4, los inhibidores de SGLT2, los agonistas del receptor de GLP-1 o la insulina basal pueden ser medicamentos “complementarios” eficaces, aunque ninguno se ha estudiado específicamente en personas con LME.

Resolución del caso

Presentamos inicialmente el caso de un varón de mediana edad con LME motora completa crónica, obesidad mórbida, ligera hipertrigliceridemia y GPA normal. Recomendamos instituir cambios en la dieta, probablemente respaldados por la consulta con un nutricionista con conocimiento de LME y calorimetría indirecta, para evaluar con precisión las necesidades calóricas diarias y una hoja guía para la pérdida de peso. Además, este paciente se beneficiaría del ejercicio apoyado por estimulación eléctrica funcional durante al menos 150 minutos cada semana con el objetivo

principal de aumentar el gasto energético suficiente para lograr un balance energético negativo para la pérdida de grasa y detección periódica de desregulación glucémica con un nivel de HbA1c.

Conclusión

Los efectos cardiometabólicos de las LME siguen siendo muy poco estudiados, y esto presenta tanto desafíos como oportunidades. Hay datos suficientes para respaldar intervenciones en el estilo de vida y la detección en las personas que viven con LME, pero quedan sin respuesta una serie de preguntas que pueden cambiar la forma de atención.

Reconocimientos

Los autores reportan no tener conflictos de interés. Agradecimientos por la ayuda en las traducciones: Josefina Martínez Paz, PT; Beatriz Pérez Hernández, MD; María Fernanda Calderón Solís, MD.

Bibliografía

- Gorgey AS, Gater DR Jr. Prevalence of obesity after spinal cord injury. *Top Spinal Cord Inj Rehabil.* 2007;12(4):1-7.
- Gater DR, Farkas GJ. Alterations in body composition after SCI and the mitigating role of exercise. In: Taylor JA, ed. *The Physiology of Exercise in Spinal Cord Injury.* Springer; 2016: 175-198.
- Farkas GJ, Gater DR. Neurogenic obesity and systemic inflammation following spinal cord injury: A review. *J Spinal Cord Med.* 2018;41(4):378-387.
- Gater DR Jr, Farkas GJ, Berg AS, Castillo C. Prevalence of metabolic syndrome in veterans with spinal cord injury. *J Spinal Cord Med.* 2019;42(1):86-93.
- Bauman WA, Raza M, Spungen AM, Machac J. Cardiac stress testing with thallium-201 imaging reveals silent ischemia in individuals with paraplegia. *Arch Phys Med Rehabil.* 1994;75(9):946-950.
- Lee CS, Lu YH, Lee ST, Lin CC, Ding HJ. Evaluating the prevalence of silent coronary artery disease in asymptomatic patients with spinal cord injury. *Int Heart J.* 2006;47(3):325-330.
- Bell JW, Chen D, Bahls M, Newcomer SC. Evidence for greater burden of peripheral arterial disease in lower extremity arteries of spinal cord-injured individuals. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2011;301(3):H766-72.
- Orakzai SH, Orakzai RH, Ahmadi N, et al. Measurement of coronary artery calcification by electron beam computerized tomography in persons with chronic spinal cord injury: Evidence for increased atherosclerotic burden. *Spinal Cord.* 2007;45(12):775-779.
- National Spinal Cord Injury Statistical Center. 2016 Spinal Cord Injury Facts and Figures at a Glance. University of Alabama at Birmingham. www.nscisc.uab.edu. Accessed December 16, 2017.
- Garshick E, Kelley A, Cohen SA, et al. A prospective assessment of mortality in chronic spinal cord injury. *Spinal Cord.* 2005;43(7):408-416.
- Rabadi MH, Mayanna SK, Vincent AS. Predictors of mortality in veterans with traumatic spinal cord injury. *Spinal Cord.* 2013;51(10):784-788.
- Groah SL, Charlifue S, Tate D, et al. Spinal cord injury and aging: Challenges and recommendations for future research. *Am J Phys Med Rehabil.* 2012;91(1):80-93.
- Stillman MD, Aston CE, Rabadi MH. Mortality benefit of statin use in traumatic spinal cord injury: A retrospective analysis. *Spinal Cord.* 2016;54(4):298-302.
- Bauman WA, Spungen AM, Zhong YG, Rothstein JL, Petry C, Gordon SK. Depressed serum high density lipoprotein cholesterol levels in veterans with spinal cord injury. *Paraplegia.* 1992;30(10):697-703.
- Groah SL, Nash MS, Ward EA, et al. Cardiometabolic risk in community-dwelling persons with chronic spinal cord injury. *J Cardiopulm Rehabil Prev.* 2011;31(2):73-80.
- Libin A, Tinsley EA, Nash MS, et al. Cardiometabolic risk clustering in spinal cord injury: Results of exploratory factor analysis. *Top Spinal Cord Inj Rehabil.* 2013;19(3):183-194.
- Nash MS, Mendez AJ. A guideline-driven assessment of need for cardiovascular disease risk intervention in persons with chronic paraplegia. *Arch Phys Med Rehabil.* 2007;88(6):751-757.

18. Toth PP, Potter D, Ming EE. Prevalence of lipid abnormalities in the United States: The National Health and Nutrition Examination Survey 2003- 2006. *J Clin Lipidol*. 2012;6(4):325-330.
19. Nash MS, Lewis JE, Dyson-Hudson TA, et al. Safety, tolerance, and efficacy of extended-release niacin monotherapy for treating dyslipidemia risks in persons with chronic tetraplegia: A randomized multicenter controlled trial. *Arch Phys Med Rehabil*. 2011;92(3):399-410.
20. Duckworth WC, Solomon SS, Jallepalli P, Heckemeyer C, Finnern J, Powers A. Glucose intolerance due to insulin resistance in patients with spinal cord injuries. *Diabetes*. 1980;29(11):906-910.
21. Bauman WA, Spungen AM. Disorders of carbohydrate and lipid metabolism in veterans with paraplegia or quadriplegia: A model of premature aging. *Metabolism*. 1994;43(6):749-756.
22. Stillman M, Graves D, Lenneman C, Williams S. Neurogenic bowel, disordered glycemic control and chronic spinal cord injury: A preliminary investigation. *Phys Med Rehabil Int*. 2017;4(2): 1-3.
23. Nash, M., Groah, S. Identification and Management of Cardiometabolic Risk after Spinal Cord Injury. 2018. <https://www.pva.org/publications/clinical-practiceguidelines>. Accessed November 23, 2018.
24. Tune JD, Goodwill AG, Sassoon DJ, Mather KJ. Cardiovascular consequences of metabolic syndrome. *Transl Res*. 2017;183:57-70.
25. Elder CP, Apple DF, Bickel CS, Meyer RA, Dudley GA. Intramuscular fat and glucose tolerance after spinal cord injury--a cross-sectional study. *Spinal Cord*. 2004;42(12):711-716.
26. Al-Rahamneh HQ, Eston RG. Prediction of peak oxygen consumption from the ratings of perceived exertion during a graded exercise test and ramp exercise test in able-bodied participants and paraplegic persons. *Arch Phys Med Rehabil*. 2011;92(2):277-283.
27. Biering-Sorensen F, Biering-Sorensen T, Liu N, Malmqvist L, Wecht JM, Krassioukov A. Alterations in cardiac autonomic control in spinal cord injury. *Auton Neurosci*. 2018;209:4-18.
28. Jacobs PL, Klose KJ, Guest R, Needham-Shropshire B, Broton JG, Green BA. Relationships of oxygen uptake, heart rate, and ratings of perceived exertion in persons with paraplegia during functional neuromuscular stimulation assisted ambulation. *Spinal Cord*. 1997;35(5):292-298.
29. Jacobs PL, Nash MS. Exercise recommendations for individuals with spinal cord injury. *Sports Med*. 2004;34(11):727-751.
30. Gorgey AS, Khalil RE, Gill R, et al. Low-dose testosterone and evoked resistance exercise after spinal cord injury on cardio-metabolic risk factors: An open-label randomized clinical trial. *J Neurotrauma*. 2019;36(18):2631-2645.
31. Gater DR, Figoni SF. Spinal cord injury. In: Ehrman JK, Gordon PM, Visich PS, eds. *Clinical Exercise Physiology*. 3rd ed. Champaign, IL: Human Kinetics; 2013:489-510.
32. Collins EG, Gater D, Kiratli J, Butler J, Hanson K, Langbein WE. Energy cost of physical activities in persons with spinal cord injury. *Med Sci Sports Exerc*. 2010;42(4):691-700.
33. Farkas GJ, Pitot MA, Gater Jr. DR. A systematic review of the accuracy of estimated and measured resting metabolic rate in chronic spinal cord injury. *Int J Sport Nutr Exerc Metabol*. 2019;29(5):548-558.
34. Farkas GJ, Pitot MA, Berg AS, Gater DR. Nutritional status in chronic spinal cord injury: A systematic review and meta-analysis. *Spinal Cord*. 2019;57(1):3-17.
35. Finnie AK, Buchholz AC, Martin Ginis KA, SHAPE SCI Research Group. Current coronary heart disease risk assessment tools may underestimate risk in community-dwelling persons with chronic spinal cord injury. *Spinal Cord*. 2008;46(9):608-615.
36. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/ AGS/ApA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol. *Circulation*. 2018 Nov 10;CIR0000000000000625.