



BRAK POPRAWY WYDOLNOŚCI FIZYCZNEJ W TRAKCIE REHABILITACJI KARDIOLOGICZNEJ U PACJENTA Z PODWYŻSZONYM IGF-1 I WODOGŁOWIEM NORMOTENSYJNYM

No improvement of physical capacity during cardiac
rehabilitation in a patient with elevated IGF-1
and normal pressure hydrocephalus



Zuzanna Janicka, Małgorzata Kurpaska, Katarzyna Piotrowicz, Marzena Kubiak, Paweł Krzesiński

Wojskowy Instytut Medyczny – Państwowy Instytut Badawczy, Klinika Kardiologii i Chorób Wewnętrznych, Polska

Zuzanna Janicka –  0009-0007-6856-045X

Streszczenie

Wprowadzenie i cele: Wielochorobowość (cukrzyca typu 2, hiperlipidemia, nadciśnienie tętnicze, otyłość, ograniczenie tolerancji wysiłku) stanowią powszechne wyzwanie podczas rehabilitacji kardiologicznej pacjentów z przewlekłym zespołem wieńcowym. **Materiały i metody:** U 54-letniego mężczyzny po angioplastyce wieńcowej wdrożono program rehabilitacji kardiologicznej. Pacjent prezentował uogólnione osłabienie siły mięśniowej i cechy fenotypowe akromegalii oraz podwyższone stężenie kinazy kreatynowej i insulinopodobnego czynnika wzrostu 1. W kwalifikacji do rehabilitacji wykorzystano wieloparametryczną ocenę wysiłku podczas ergospirometrii w połączeniu z całościowym badaniem fizjoterapeutycznym. Program kinezyterapii opracowano na podstawie tętna osiąganego na progu beztlenowym i podzielono go na 24 sesje treningu interwałowego na cykloergometrze z telemonitoringiem w ciągu 5 tygodni. **Wyniki:** Po drugim etapie rehabilitacji kardiologicznej obserwowano pogorszenie siły mięśniowej, w związku z czym zdecydowano o poszerzeniu diagnostyki. Na podstawie hamowania wydzielania hormonu wzrostu w teście doustnego obciążenia glukozą wykluczono akromegalię. W badaniu rezonansu magnetycznego głowy uwidoczniono wodogłowie normotensyjne, w związku z czym rozpoznano zespół Hakima. **Wnioski:** Pacjenci z przewlekłym zespołem wieńcowym wymagają wdrożenia rehabilitacji kardiologicznej możliwie jak najszybciej po interwencji. W trakcie postępowania należy zwracać uwagę na wszelkie niepokojące nieprawidłowości, a zwłaszcza niepowodzenie stosowanych procedur, aby możliwie szybko i właściwie skierować pacjenta na dalszą diagnostykę i leczenie. Badanie fizjoterapeutyczne wraz z testami wysiłkowymi jest nieodzownym elementem planowania i prowadzenia kinezyterapii w ramach rehabilitacji kardiologicznej, aby zindywidualizować podejście terapeutyczne.

Abstract

Introduction and objectives: Multimorbidity (type 2 diabetes, hyperlipidaemia, arterial hypertension, obesity, limited exercise tolerance) is a common challenge during cardiac rehabilitation in patients with chronic coronary syndrome. **Materials and methods:** A 54-year-old man after percutaneous coronary angioplasty followed a cardiac rehabilitation programme. He presented with generalised muscle weakness, phenotypic signs of acromegaly, as well as elevated serum creatine kinase and insulin-like growth factor 1. The qualification for rehabilitation was based on multiparametric assessment of physical exercise using ergospirometry combined with comprehensive physiotherapy examination. Kinesitherapy programme was developed on the basis of heart rate at the anaerobic threshold and then divided into 24 sessions of telemonitoring-guided cycle ergometer interval-training, which was continued for 5 weeks. **Results:** Worsening of muscle strength was observed after the second stage of cardiac rehabilitation, which led to extension of diagnosis. Acromegaly was excluded due to inhibition of growth hormone secretion in oral glucose tolerance test. Normal pressure hydrocephalus was detected on head magnetic resonance imaging. The patient was eventually diagnosed with Hakim syndrome. **Conclusions:** Patients with chronic coronary syndrome require implementation of cardiac rehabilitation as soon as possible after coronary intervention. Attention needs to be paid to every alarming abnormality during examination, therapeutic failures in particular. This allows for quick interventions, further diagnosis or treatment. Physiotherapy examination along with exercise tests is an indispensable element of planning kinesitherapy as part of cardiac rehabilitation and can contribute to individualisation of therapeutic approach.

Słowa kluczowe: test wysiłkowy, siła mięśniowa, insulinopodobny czynnik wzrostu 1, akromegalia, wodogłowie normotensyjne

Keywords: exercise test, muscle strength, insulin-like growth factor 1, acromegaly, normal pressure hydrocephalus

DOI 10.53301/lw/175141

Praca wpłynęła do Redakcji: 17.10.2023

Zaakceptowano do druku: 13.11.2023

Autor do korespondencji:

Zuzanna Janicka

Wojskowy Instytut Medyczny – Państwowy Instytut Badawczy, Klinika Kardiologii i Chorób Wewnętrznych Warszawa

e-mail: z.janicka1310@gmail.com

Opis przypadku

54-letni mężczyzna z przewlekłym zespołem wieńcowym został przyjęty do Kliniki Kardiologii i Chorób Wewnętrznych w celu realizacji drugiego etapu rehabilitacji kardiologicznej dwa tygodnie po angioplastyce gałęzi przedniej zstępującej z implantacją stentu uwalniającego lek. U pacjenta rozpoznawano także cukrzycę typu 2, hiperlipidemię, nadciśnienie tętnicze, otyłość centralną oraz pojedyncze komorowe zaburzenia rytmu serca. Po angioplastyce zakwalifikowano go do leczenia zachowawczego choroby wieńcowej. Pacjent zgłaszał ograniczenie tolerancji wysiłku, szybsze męczenie, niemniej biegał rekreacyjnie. W pomiarach domowych wykazywał prawidłową kontrolę ciśnienia tętniczego. W echokardiografii zobrazowano prawidłową kurczliwość miokardium, frakcję wyrzutową lewej komory 65%, małą niedomykalność mitralną i trójdzielną oraz cechy upośledzonej relaksacji mięśnia lewej komory. W badaniu przedmiotowym stwierdzono otyłość (wskaźnik masy ciała: 32 kg/m²), ograniczoną ruchomość kręgosłupa w odcinku lędźwiowym, obustronne płaskostopie, kolana koślawe i uogólnione osłabienie siły mięśniowej (4,5 według skali Lovetta). Nie stwierdzano ogniskowego uszkodzenia układu nerwowego ani innych objawów neurologicznych (np. nietrzymania moczu, mioklonii). Ponadto uwagę zwracały cechy fenotypowe akromegalii, takie jak wydatne guzy czołowe, duże małżowiny uszne, duży język, poszerzone przestrzenie międzyczębowe, wydatna żuchwa, niski głos oraz chrypka. W badaniach laboratoryjnych wykazano zwiększoną aktywność kinazy kreatynowej (ang. *creatine kinase*) (CK 325 U/l, przy wartościach referencyjnych do 171 U/l) oraz podwyższone stężenie insulinopodobnego czynnika wzrostu typu 1 (ang. *insulin-like growth factor-1*, IGF-1) (227,5 ng/ml, przy wartościach referencyjnych do 196 ng/ml). W trakcie monitorowania całodobowego stwierdzono tendencję do hipertensji w nocy. Stosowano typowe leczenie choroby wieńcowej ze statyną, terapię hipotensyjną i doustne leki hipoglikemiczne.

W celu zaplanowania indywidualnego programu rehabilitacji wykonano test 6-minutowego marszu i ergospirometrię (ang. *cardiopulmonary exercise test*, CPET). Na podstawie tych badań rozpoznano u pacjenta istotnie obniżoną wydolność fizyczną, osłabioną siłę mięśniową oraz prawidłową reakcję chronotropową i tensyjną (tab.). Ponadto zwracał uwagę nieprawidłowy profil hemodynamiczny, oceniany za pomocą kardiografii impedancyjnej, w postaci redukcji objętości wyrzutowej (ang. *stroke volume*, SV) po osiągnięciu progu beztlenowego (ang.

anaerobic threshold, AT), przy braku zmian odcinka ST i załamańka T istotnych dla niedokrwienia w elektrokardiogramie (EKG) i bólu w klatce piersiowej.

W ramach rehabilitacji wdrożono gimnastykę oddechową, ćwiczenia czynne kończyn górnych i dolnych oraz trening interwałowy na cykloergometrze z telemonitoringiem w schemacie progresywnym. Pacjent został objęty edukacją dotyczącą zasad podejmowanej aktywności fizycznej, zalecono tętno treningowe w AT ± 5% (93 ± 4/min). W trakcie hospitalizacji wykonał 5 treningów szkoleniowych na cykloergometrze, następnie ze względu na niskie ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych indukowanych wysiłkiem zakwalifikowano go do telerehabilitacji w warunkach domowych. W ciągu kolejnych 5 tygodni wykonał 24 sesje treningowe na rowerze (3 serie po 5–8 min), w tym 9 w tętnie treningowym, oceniane na 3/10 w skali Borga (83% treningów). W trakcie treningów domowych pacjent zgłaszał poprawę tolerancji wysiłku, negował dolegliwości stenokardialne i wykazywał prawidłową kontrolę ciśnienia tętniczego.

Na wizycie podsumowującej telerehabilitację zarejestrowano obniżenie wydolności fizycznej i narastanie osłabienia siły mięśniowej. W kontrolnych oznaczeniach uzyskano stężenie lipoprotein o niskiej gęstości (ang. *low-density lipoprotein*, LDL) 43 mg/dl, przy CK poniżej dwukrotności górnej granicy normy, w związku z czym zredukowano dawkę statyny. Uwzględniając wyniki CPET, zmniejszono zalecane tętno treningowe pacjenta do 85/min.

Ze względu na stwierdzone w badaniu przedmiotowym osłabienie siły mięśniowej, typowe cechy endokrynopatii wraz z podwyższonym stężeniem CK i IGF-1, pacjenta skierowano do Kliniki Endokrynologii. Po 2 miesiącach od zakończenia telerehabilitacji przeprowadzono badania biochemiczno-hormonalne, w których potwierdzono podwyższone stężenie IGF-1 (215,7 ng/ml, przy wartościach referencyjnych do 204 ng/ml) oraz wykazano hamowanie wydzielania hormonu wzrostu po obciążeniu glukozą, tym samym wykluczono akromegalię. W wykonanym rezonansie magnetycznym głowy uwidoczono wodogłowie czterokomorowe. W związku z wystąpieniem triady objawów zespołu Hakima (zaburzeń chodu, zaburzeń poznawczych i nietrzymania moczu) po 5 miesiącach od zakończenia telerehabilitacji chorego poddano leczeniu neurochirurgicznemu – wentrykulostomii dna III komory, uzyskując poprawę w zakresie chodu, koncentracji i widzenia. Rozpoznano wodogłowie normotensyjne.

Tabela. Wyniki ergospirometrii przy kwalifikacji i po cyklu rehabilitacji

Parametr	Badanie wstępne	Badanie podsumowujące	Zmiana
Dystans 6MWT [m]; [% pred.]	556; 83%	584; 86%	+28; +3%
Ocena w skali Borga	6/10	7/10	+1
Obciążenie [W]	155	128	-27
Obciążenie [% pred.]	57	48	-9
RER	1,09	1,00	-0,09
VO ₂ [ml/min/kg]	16	15	-1
VO ₂ [% pred.]	65	58	-7
HR max [min ⁻¹]	117	106	-11
% maks. limitu tętna	80	73	-7
HR w AT [min ⁻¹]	93	85	-8
O ₂ Pulse [ml/beat]	17	16	-1
O ₂ Pulse [% pred.]	81	80	-1
VE [l/min]	72,8	64,1	-8,7
BR [%]	89	75	-14
BF [min ⁻¹]	29	29	0
VE/VCO ₂ slope	31,6	34,8	+3,2
OUES	2,3	1,8	-0,5

% pred. (ang. *percent of predicted value*) – procent wartości należnej; 6MWT (ang. *6-minute walk test*) – test 6-minutowego marszu; AT (ang. *anaerobic threshold*) – próg beztlenowy; BF (ang. *breathing frequency*) – częstość oddychania; BR (ang. *breathing reserve*) – rezerwa oddechowa; HR (ang. *heart rate*) – częstotliwość rytmu serca; OUES (ang. *oxygen uptake efficiency slope*) – wskaźnik efektywności pobierania tlenu; O₂ Pulse (ang. *oxygen pulse*) – puls tlenowy; RER (ang. *respiratory exchange ratio*) – współczynnik wymiany oddechowej na szczycie wysiłku; VE (ang. *minute ventilation*) – wentylacja minutowa; VO₂ (ang. *oxygen uptake at peak exercise*) – pobieranie tlenu na szczycie wysiłku; VE/VCO₂ slope (ang. *ventilation efficiency*) – wskaźnik efektywności wentylacyjnej

Omówienie

Zgodnie z rekomendacjami u pacjenta z chorobą wieńcową po angioplastyce tętnicy wieńcowej [1] zalecana jest systematyczna, umiarkowana aktywność fizyczna, zorientowana zwłaszcza na wysiłki wytrzymałościowe aerobowe, oraz ćwiczenia oporowe w zakresie 30–50% maksymalnej siły mięśniowej, powtarzane 2–3 razy w tygodniu. Dla pacjenta opracowano indywidualny program treningów na rowerze w oparciu o tętno w progu beztlenowym według CPET [2, 3]. Wykonanie CPET w ramach kwalifikacji do rehabilitacji kardiologicznej pozwala nie tylko na dokładne ustalenie tętna treningowego w bezpiecznym, tlenowym zakresie [3], ale również na wiarygodną ocenę wydolności fizycznej oraz reakcji chronotropowej i tensyjnej, analizę ewentualnego niedokrwienia miokardium w EKG, stratyfikację ryzyka oraz diagnostykę pozakardiologicznych przyczyn obniżenia tolerancji wysiłku [4, 5].

Pacjent charakteryzował się istotnym obniżeniem wydolności fizycznej [5] (pobieranie tlenu na szczycie wysiłku, peak VO₂ 16 ml/min/kg, 65% wartości predykcyjnej) o etiologii wieloczynnikowej. Wynik CPET nie wskazywał na konkretną przyczynę duszności. Rozważano udział choroby wieńcowej, zwłaszcza w zakresie małych naczyń. Należy pokreślić, że pacjent miał w pełni udrożnione tętnice wieńcowe i został zakwalifikowany do leczenia zachowawczego, nie zgłaszał dławicy, jak również w zapisie EKG nie obserwowano zmian odcinka ST i załamka T typowych dla niedokrwienia. Czułość EKG wysiłkowego w diagnostyce choroby wieńcowej szacuje się jednak na 68%, a swoistość na 77% [6]. Za chorobą niedokrwinną przemawiały granicznie niskie bezwzględne wartości O₂ Pulse i redukcja wartości SV

w trakcie wysiłku po osiągnięciu AT [4, 7–9]. Niezdolność do utrzymania odpowiedniej do wysiłku SV po AT wraz z nieprawidłową reakcją w zakresie oporu obwodowego (ang. *systemic vascular resistance index*, SVRI) wskazuje na znaczną sztywność naczyń [2], skutkującą upośledzoną ekstrakcją tlenu przez tkanki. Ponadto zwracały uwagę nieco podwyższone wartości wskaźnika efektywności wentylacyjnej (ang. *ventilation efficiency*, VE/VCO₂ slope), kierujące diagnostykę w stronę niewydolności serca. Nie stwierdzono nieprawidłowości w zakresie wentylacji ani wymiany gazowej.

Przy kwalifikacji do rehabilitacji kardiologicznej wyróżniało się osłabienie siły mięśniowej, na które w CPET wskazywały łącznie niskie wartości obciążenia pracą na szczycie wysiłku (57% pred.) oraz wskaźnik efektywności pobierania tlenu (ang. *oxygen uptake efficiency slope*, OUES) obniżony do 2,3 (należna wartość 3,06) [10]. Niższe wartości OUES występują przy mniejszej masie mięśniowej, zaburzeniach domięśniowego przepływu krwi, upośledzonej ekstrakcji i utylizacji tlenu przez mięśnie oraz przy szybkim rozwoju kwasicy mleczanowej [11]. Wskaźnik OUES może być zastosowany przy wysiłkach submaksymalnych [3, 12], co ma istotne znaczenie w przypadku osłabienia siły mięśniowej obserwowanej u pacjenta.

Ze względu na podwyższone wartości IGF-1 i kliniczne podejrzenie akromegalii jako przyczyny niskiej tolerancji wysiłku fizycznego rozpatrywano zarówno zmianę czynności i struktury mięśnia sercowego (dysfunkcję rozkurczową lewej komory, nadciśnienie tętnicze, sztywność naczyń i progresję miażdżycy) [13], jak i zaburzenia układu oddechowego, zwłaszcza upośledzoną funkcję mięśni oddechowych [14, 15], a także miopatię [16], ma-

nifestującą się bólami mięśniowo-stawowymi [17] i ogólnym zmęczeniem [2, 16, 18]. Miopatia może wynikać z bezpośredniego wpływu na mięśnie nadmiaru IGF-1 oraz z udziału towarzyszących zaburzeń metabolicznych (np. cukrzyca) [16, 19, 20]. W jej etiopatogenezie znaczenie ma hipertrofia włókien typu 1 i atrofia włókien typu 2A [16, 21] oraz zwiększona zawartość tkanki tłuszczowej śródmięśniowej [22]. Hipertroficzne obwodowe mięśnie szkieletowe są funkcjonalnie słabsze zarówno pod względem siły, jak i w wytrzymałości [19, 20, 23, 24]. Sarkopenia może objawiać się podwyższonymi stężeniami CK [16, 25], podobnie jak u przedstawianego pacjenta. Warto zauważyć, że chory był leczony m.in. rozuwastatyną, której spektrum działań niepożądanych obejmuje rozwój miopatii, jednak tendencja spadkowa CK (kolejne wartości 325 U/l i 218 U/l w odstępie kilku dni), mimo braku modyfikacji farmakoterapii, raczej wyklucza udział tego czynnika.

Za osłabienie siły mięśniowej u pacjenta odpowiadało również przewlekłe wodogłowie normotensyjne i związane z nim uszkodzenie układu piramidowego (zwłaszcza drogi korowo-rdzeniowej) [26], który reguluje m.in. napięcie mięśni. W trakcie rehabilitacji kardiologicznej nie obserwowano klasycznej triady objawów zespołu Hakima w postaci nietrzymania moczu i deficytów poznawczych, nie stwierdzano ewidentnych objawów dyskinezy, atetozy, drżeń ani mioklonii. Po cyklu rehabilitacji spodziewano się co najmniej utrzymania obniżonej czynności mięśni na podobnym poziomie, a nie narastania miopatii w krótkim, 6-tygodniowym okresie. Zwracały uwagę nasilające się zaburzenia chodu, typowo hipokinetyczne, w postaci powolnego chodu na szerokiej podstawie, co stanowiło przyczynę skierowania chorego na dalszą diagnostykę [27].

Prezentowany przypadek skłania do rozważenia indywidualnego podejścia do rehabilitacji kardiologicznej pacjentów z uogólnionym osłabieniem siły mięśniowej. Przewlekłe zwiększone stężenia IGF-1 z jednej strony istotnie zwiększają ryzyko sercowo-naczyniowe, co wiąże się ze skróceniem przewidywanej długości życia średnio o 10 lat [14], a z drugiej –postępująca dysfunkcja w obrębie układów kostno-stawowego i mięśniowego prowadzi do ograniczenia funkcjonowania i zmniejszenia aktywności, co wymaga indywidualnie dostosowanego programu kinezyterapii [19]. Ponadto uszkodzenie w zakresie układu piramidowego, będące skutkiem wodogłowa, powoduje uogólnione osłabienie siły mięśniowej, wymagające interwencji neurochirurgicznej.

Napodstawie wykonanych badań oceniono ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych w trakcie wysiłku jako małe i zakwalifikowano pacjenta do telerehabilitacji hybrydowej. Niestety, mimo opracowania indywidualnego aerobowego cyklu treningowego obserwowano u niego obniżenie wydolności fizycznej i narastanie osłabienia mięśni oraz niższe wartości peak VO_2 , obciążenia i OUES. Nie podejrzewano progresji choroby wieńcowej ze względu na brak zmian w EKG, brak dławicy, a nawet poprawę profilu hemodynamicznego, wyrażoną redukcją SVRI. Niższe o 27 W osiągnięte obciążenie oraz niższa o 0,5 wartość OUES wskazują jednak na narastanie miopatii. Zwraca uwagę mniejsze zaangażowanie pacjenta w podsumowujący test wysiłkowy, gdyż nie osiągnął docelowej wartości

współczynnika wymiany oddechowej (ang. *respiratory exchange ratio*, RER) na szczycie wysiłku, czyli $\geq 1,05$.

W niepowodzeniu terapii u prezentowanego pacjenta znaczenie wydaje się mieć ograniczenie wykonywania ćwiczeń oporowych, którym przypisuje się główną rolę w zapobieganiu sarkopenii. Nie był on bowiem zdolny wykonać treningu oporowego o wysokiej intensywności (ćwiczenia 6 razy w tygodniu po 40–60 min), rekomendowanego dla osób starszych w celu odwrócenia zespołu kruchości [14]. Nie oznacza to jednak, że tego typu wysiłek nie jest u takich chorych zalecany. Dotychczasowe badania wskazują, że u chorych z podwyższonym IGF-1 należy wdrożyć trening siłowy i wytrzymałościowy tak wcześnie, jak to możliwe [28], ze względu na narastającą redukcję masy mięśniowej i nasilenie osłabienia siły mięśni proksymalnych [19, 24]. W przeprowadzonych badaniach u takich pacjentów wykorzystywano różne programy ćwiczeń [19, 28, 29], obejmujące rozgrzewkę, ćwiczenia wytrzymałościowe, oporowe, ćwiczenia równowagi i rozciągania, wykonywane 3 razy w tygodniu po 60–75 minut, po których obserwowano redukcję stopnia ogólnego zmęczenia oraz poprawę wydolności fizycznej, siły mięśnia czworogłowego uda i utrzymywania równowagi. Z drugiej strony jednak w przedstawionym przypadku przyczyna osłabienia siły mięśniowej nie wynikała wyłącznie z podwyższonych stężeń IGF-1, ale również z narastającej neuropatii ośrodkowej i obwodowej. Co więcej, obserwowana zmiana stężenia IGF-1 mogła być wtórna do wodogłowa [30]. Leczeniem z wyboru wodogłowa normotensyjnego jest zabieg neurochirurgiczny, polegający na wytworzeniu alternatywnej drogi krążenia płynu mózgowo-rdzeniowego dzięki wentrykulocysternostomii, który prowadzi do ustąpienia objawów klinicznych [31]. Dlatego zastosowanie kinezyterapii nie przyniosło oczekiwanych efektów klinicznych.

Podsumowanie

Przedstawiliśmy przypadek pacjenta poddanego rehabilitacji kardiologicznej z powodu jednego z najczęstszych wskazań, o wyjściowym obrazie klinicznym niewyróżniającym go wśród chorych o podobnym profilu wielochorobowości. Obserwacja procesu rehabilitacji i jej ograniczonej skuteczności terapeutycznej skłoniły do poszerzenia diagnostyki i wykrycia pozakardiologicznych przyczyn zgłaszanego ograniczenia tolerancji wysiłku i osłabienia. Niektórzy pacjenci zakwalifikowani do rehabilitacji kardiologicznej mogą wymagać niestandardowych badań dodatkowych i zindywidualizowanego podejścia terapeutycznego.

Piśmiennictwo

1. Piotrowicz R, Jegier A, Szalewska D, et al. Rekomendacje w zakresie realizacji kompleksowej rehabilitacji kardiologicznej. Stanowisko Ekspertów Sekcji Rehabilitacji Kardiologicznej i Fizjologii Wysiłku Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego. AsteriaMed, Gdańsk 2017
2. Michalski ADC, Ferreira AS, Kasuki L, et al. Clinical and functional variables can predict general fatigue in patients with acromegaly: an explanatory model approach. *Arch Endocrinol Metab*, 2019; 63: 235–240. doi: 10.20945/2359-399700000127

3. StraburzyńskaMigaj E. Testy spiroergometryczne w praktyce klinicznej. Warszawa, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, 2010
4. SmarżK, Jaxa-Chamiec T, Chwyczko T, et al. Cardiopulmonary exercise testing in adult cardiology: expert opinion of the Working Group of Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology of the Polish Cardiac Society. *Kardiologia Polonica*, 2019; 77: 730–756. doi: 10.33963/KP.14889
5. Glaab T, Taube C. Practical guide to cardiopulmonary exercise testing in adults. *Respiratory Research*, 2022; 23: 9. doi: 10.1186/s12931-021-01895-6
6. Bourque JM, Beller GA. Value of exercise ECG for risk stratification in suspected or known CAD in the era of advanced imaging technologies. *JACC Cardiovascular Imaging*, 2015; 8: 1309–1321. doi: 10.1016/j.jcmg.2015.09.006
7. Chaudhry S, Arena R, Bhatt DL, et al. A practical clinical approach to utilize cardiopulmonary exercise testing in the evaluation and management of coronary artery disease: a primer for cardiologists. *Current Opinion in Cardiology*, 2018; 33: 168–177. doi: 10.1097/HCO.0000000000000494
8. Sperling MP, Caruso FC, Mendes RG, et al. Relationship between non-invasive haemodynamic responses and cardiopulmonary exercise testing in patients with coronary artery disease. *Clinical Physiology and Functional Imaging*, 2016; 36: 92–98. doi: 10.1111/cpf.12197
9. Goldkorn R, Naimushin A, Rozen E, et al. Early post-stress decrease in cardiac performance by impedance cardiography and its relationship to the severity and extent of ischemia by myocardial perfusion imaging. *BMC Cardiovascular Disorders*, 2020; 20: 354. doi: 10.1186/s12872-020-01639-2
10. Williamson W, Fuld J, Westgate K, et al. Validity of reporting oxygen uptake efficiency slope from submaximal exercise using respiratory exchange ratio as secondary criterion. *Pulmonary Medicine*, 2012; 2012: 874020. doi: 10.1155/2012/874020
11. Hollenberg M, Tager IB. Oxygen uptake efficiency slope: an index of exercise performance and cardiopulmonary reserve requiring only submaximal exercise. *Journal of the American College of Cardiology*, 2000; 36: 194–201. doi: 10.1016/s0735-1097(00)00691-4
12. Baba R, Nagashima M, Goto M, et al. Oxygen uptake efficiency slope: a new index of cardiorespiratory functional reserve derived from the relation between oxygen uptake and minute ventilation during incremental exercise. *Journal of the American College of Cardiology*, 1996; 28: 1567–1572. doi: 10.1016/s0735-1097(96)00412-3
13. Giustina A, Boni E, Romanelli G, et al. Cardiopulmonary performance during exercise in acromegaly, and the effects of acute suppression of growth hormone hypersecretion with octreotide. *American Journal of Cardiology*, 1995; 75: 1042–1047. doi: 10.1016/s0002-9149(99)80721-8
14. Hergott CG, Lovins J. The impact of functional exercise on the reversal of acromegaly induced frailty: a case report. *Physiotherapy Theory and Practice*, 2022; 38: 471–480. doi: 10.1080/09593985.2020.1768456
15. Lopes AJ, Guedes da Silva DP, Ferreira Ade S, et al. What is the effect of peripheral muscle fatigue, pulmonary function, and body composition on functional exercise capacity in acromegalic patients? *Journal of Physiotherapy Science*, 2015; 27: 719–724. doi: 10.1589/jpts.27.719
16. McNab TL, Khandwala HM. Acromegaly as an endocrine form of myopathy: case report and review of literature. *Endocrine Practice*, 2005; 11: 18–22. doi: 10.4158/EP.11.1.18
17. Biagetti B, Simó R. GH/IGF-1 abnormalities and muscle impairment: from basic research to clinical practice. *International Journal of Molecular Sciences*, 2021; 22: 415. doi: 10.3390/ijms22010415
18. Thomas SG, Woodhouse LJ, Pagura SM, et al. Ventilation threshold as a measure of impaired physical performance in adults with growth hormone excess. *Clinical Endocrinology (Oxford)*, 2002; 56: 351–358. doi: 10.1046/j.1365-2265.2002.01476.x
19. Lima TRL, Kasuki L, Gadelha MR, et al. The effectiveness of a therapist-oriented home rehabilitation program for a patient with acromegaly: a case study. *Journal of Bodywork and Movement Therapies*, 2019; 23: 634–642. doi: 10.1016/j.jbmt.2019.01.006
20. Woodhouse LJ, Mukherjee A, Shalet SM, et al. The influence of growth hormone status on physical impairments, functional limitations, and health-related quality of life in adults. *Endocrine Reviews*, 2006; 27: 287–317. doi: 10.1210/er.2004-0022
21. Nagulesparen M, Trickey R, Davies MJ, et al. Muscle changes in acromegaly. *British Medical Journal*, 1976; 2: 914–915. doi: 10.1136/bmj.2.6041.914
22. Martel-Duguech L, Alonso-Pérez J, Bascuñana H, et al. Intramuscular fatty infiltration and physical function in controlled acromegaly. *Eurology of Endocrinology*, 2021; 185: 167–177. doi: 10.1530/EJE-21-0209. Erratum in: *Eurology of Endocrinology*, 2021; 185: X3
23. Guedes da Silva DP, Guimarães FS, Dias CM, et al. On the functional capacity and quality of life of patients with acromegaly: are they candidates for rehabilitation programs? *Journal of Physiotherapy Science*, 2013; 25: 1497–1501. doi: 10.1589/jpts.25.1497
24. Füchtbauer L, Olsson DS, Bengtsson BÅ, et al. Muscle strength in patients with acromegaly at diagnosis and during long-term follow-up. *Eurology of Endocrinology*, 2017; 177: 217–226. doi: 10.1530/EJE-17-0120
25. Mizera Ł, Halupczok-Żyła J, Kolačkov K, et al. Myokines in acromegaly: an altered irisin profile. *Frontiers in Endocrinology (Lausanne)*, 2021; 12: 728734. doi: 10.3389/fendo.2021.728734
26. Sarica A, Quattrone A, Mechelli A, et al. Corticospinal tract abnormalities and ventricular dilatation: a transdiagnostic comparative tractography study. *NeuroImage Clinical*, 2021; 32: 102862. doi: 10.1016/j.nicl.2021.102862
27. Kot-Bryćko K, Kot M, Pudło R. Wodogłowie normotensyjne – zapomniane, ale groźne. *Psychiatria Dydaktyczna*, 2014; 11: 31–34. doi: 10.3389/fendo.2021.728734
28. Lima TRL, Kasuki L, Gadelha M, et al. Physical exercise improves functional capacity and quality of life in patients with acromegaly: a 12-week follow-up study. *Endocrine*, 2019; 66: 301–309. doi: 10.1007/s12020-019-02011-x
29. Hatipoglu E, Topsakal N, Erkut Atilgan O, et al. Physical and cardiovascular performance in cases with acromegaly after regular short-term exercise. *Clinical Endocrinology (Oxford)*, 2015; 83: 91–97. doi: 10.1111/cen.12708
30. Yang Y, Landin-Wilhelmsen K, Zetterberg H, et al. Serum IGF-1 is higher in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus than in the population. *Growth Hormone and IGF Research*, 2015; 25: 269–273. doi: 10.1016/j.ghir.2015.10.001
31. Shprecher D, Schwalb J, Kurlan R. Normal pressure hydrocephalus: diagnosis and treatment. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 2008; 8: 371–376. doi: 10.1007/s11910-008-0058-2. doi: 10.1007/s11910-008-0058-2