

**CARDIOVASCULAR AND RESEARCH CENTER**  
**SPORT – MEDICINE CENTER**  
**JAVAD – MALEKI – CARDIOVASCULAR SURGEON**

مقام ورزش علمی در تنظیم و درمان بیماران با کاردیومیوپاتی

(کاندیدای پیوند قلب)

(نقش تلومرها)

## **Exercise and telomeres in cardiomyopathy**

تهیه و تنظیم:

دکتر جواد ملکی

جراح توراکس (قلب، عروق و ریه) و طب ورزشی از آمریکا و کانادا - محقق

**CARDIOVASCULAR AND RESEARCH CENTER**  
**SPORT – MEDICINE CENTER**  
**JAVAD – MALEKI – CARDIOVASCULAR SURGEON**

بسمه تعالی

ریاست محترم مرکز تحقیقات ژنتیک ایران:

مقدمه مؤلف:

پس از احترام کامل

مقاله ای که خدمتتان معرفی می شود و تحت عنوان کلی (Muscle wasting) می باشد<sup>53-52-51-50</sup>، بحث بسیار جدید بیولوژی مولکولی روز به روز در حال توسعه و بررسی است و امروزه سلامتی در یک جمله خلاصه شده است (حمایت پروتئین ها).

<sup>53-52-51</sup> Protection of proteins by (Chaperone) و جلوگیری از پروتئولیزیس، نارسائی در (UBPP) ، Caspase III<sup>53</sup> ، Ubiquitin ، Proteasome pathway ، و کاهش در فرستنده های تلومراز به تلومر، کندی یا عدم گیرنده های mRNA مطرح است (ارتباط بین Chaperone و (UBPP)<sup>53-52-51-50</sup> و عدم توازن بین آنها که باعث نارسائی پروتئینی شده که همگی باعث لیزیس پروتئینهای درون سلولی و خارج سلولی می شوند و پروتئین های مازاد روی عضلات سوار شده و بیماری هایی مثل کانسر و کاردیومیوپاتی ایجاد می نمایند و :

<sup>50</sup> Cardiac dysfunction (Cardiac cachexia) را به دنبال دارد. نمونه ی آن هموکروماتوزیس، آمیلوئیدروزیس است که هر دو کاردیومیوپاتی می توانند ایجاد نمایند.

سؤالی که در اینجا مطرح است این است که چه عواملی این پروتئولیزیس را زیاد و یا ایجاد می نمایند و آیا راهی وجود دارد که جلوی این لیزیس را بگیرد؟

جدیداً روی داروهای:

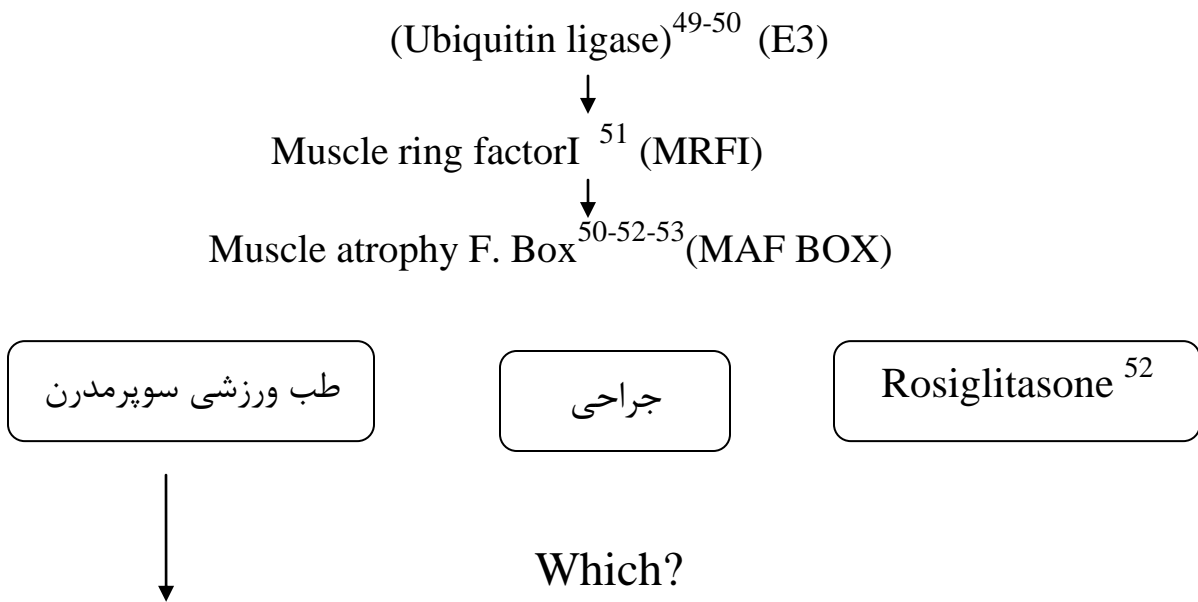
Anti ubiquitin proteasome pathway (Rosiglitason) بحث گردیده است.

آیا این دارو می تواند پلاك های آرتروماتوز را كوچك نمايد؟

آیا می تواند (Actin , Myosin ubiquinnated) را اصلاح نمايد؟

آیا دخالت جراحی در درمان بیماران با کاردیومیوپاتی و پیوند قلب با این همه هزینه، مشکلات و عوارض کاربرد علمی دارد؟

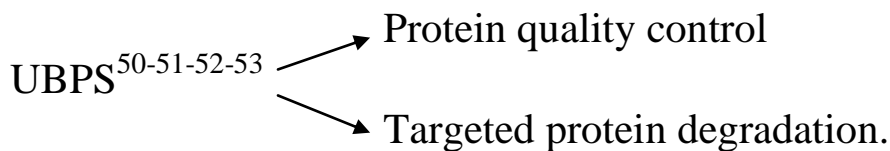
آیا طب ورزشی مدرن با جابجایی 20 آمینواسید در سطح کروموزوم و طولانی شدن تلومرها راهی بهتر ، مقرون به صرفه تر و آسانتر است؟ چقدر کاربرد دارد؟<sup>47-46-45-44-4142-40</sup>  
در این مقاله سعی و بحث گردیده است.



UBPP<sup>51</sup> Function as an essential mediator of muscle remodeling<sup>45-46</sup>, both in atrophic<sup>50</sup> states and exercise training. (E1, E2, E3) E1. Activating enzyme  
E2. Conjugating  
E3. Ligase

By Michael B. reid DEP. Of physiology, university of Kentucky, Lexington  
exercise induce alterations in skeletal muscle gene expression. Activation of AMP-activated protein kinase (AMPK) and Ca – Calmodulin – Dependent protein kinase II (CAMK II)

در حقیقت :



را انجام میدهد.

امروزه دنیای مدرن قبول نموده است که نقش بیولوژی مولکولی دخالت مستقیم در شناخت و درمان تمام بیماریها دارد.

نقش های هجومی کم رنگ گردیده است. ما توانسته ایم 1000 بیمار کرونری و 18 مورد کاردیومیوپاتی را به طور کامل طی 10 سال درمان نمائیم. مقالات ما در مجلات نظام پزشکی ایران، کالج جراحان ایران و توانبخشی دانشگاه مورد تأیید قرار گرفته است که چند مورد با CD خدمتتان معرفی می شود. نقش حرکت علمی و ورزش مورد تأیید جهانی است و فرهنگ سازی گسترده ای می طلبد.

در این مقالات با Reference های متعدد مسائل تلومری، حمایت پروتئینی با (Chaperone) و نقش Ubiquitin proteasome pathway<sup>49-50-51-52</sup> و مسأله<sup>52</sup> m RNA Decay یا کندی گیرنده های تلومری (تلومراز) تماماً بررسی شده است و تقدیم می شود.

بیماران به آسانی و طی مدت کمی کاملاً درمان شدند، به خصوص در کاردیومیوپاتی که تیم بسیار عالی عمل نمود و نتایج حاکی از يك زندگی طبیعی برای آنهاست. در مورد بیماران با کاردیومیوپاتی اگر مسأله Pace maker ، جراحی پیوند قلب با آن همه مسائل اقتصادی و عوارض را با Gene mutation و گردش تلومری با ورزش را مقایسه نماییم ، می توان ثابت نمود که داروها و جراحی نمی توانند مثل ورزش علمی و منظم کاربرد داشته باشند. با توجه به هزینه های سرسام آور جراحی قلب باز، آنژیوپلاستی، ICU ، CCU ، جراحان ، اتاق های عمل، بیمارستان ها، داروها و وسائل مصرفی، توجه به ملکولر بیولوژی و موتاسیون ژنها چه از نظر علمی و چه از نظر اقتصادی باید شدیداً مورد توجه قرار گیرد.

دکتر جواد ملکی - محقق

فوق تخصص جراحی قلب، عروق ریه و

طب ورزشی از آمریکا و کانادا

مقام ورزش علمی در تنظیم و درمان بیماران با کاردیومیوپاتی  
(ظهور و کاربرد تلومرها)

چکیده:

کاردیومیوپاتی نامنظمی در ماهیچه قلب است. براساس وضعیت تشریحی و فیزیولوژیکی آن به 3 فرم تقسیم بندی می شود:

- 1- Dilated cardio myopathy<sup>10-13-14-16</sup>
- 2- Hypertrophic cardiomyopathy<sup>11</sup>
- 3- Restrictive cardiomyopathy<sup>10</sup>

به نظر میرسد این بیماری که بیماری اولیه میوکارد<sup>2</sup> بوده و ثانویه به بیماریهای اکتسابی و یا مادرزادی قلب نیست. علل کاردیومیوپاتی متنوع بوده و بخوبی دانسته نشده است. محققان به دنبال بررسی هستند، فاکتورهای توارثی مطرح می باشند که در هیپرتروفیک کاردیومیوپاتی<sup>9</sup> ژن متعدد در سارکوما دخالت دارند.

$\beta$  Heavy chain of myh 7 myosin<sup>2</sup>  
Myosin binding protein C3 (MBPC3)

بیماری های متابولیک<sup>4</sup> مثل (هموکروماتوزیس، آمیلوئیدوزیس) که مسأله نارسائی آنزیمی Ubiquitin-proteasome pathway و عدم توازن در نگهداری پروتئین های سلولی (Chaperone) و عدم تعادل بین ساختن پروتئین ها و لیزیس آنها می باشد، کاملاً مطرح گردیده است که: Cardiac dysfunction (Cardiac cachexia)<sup>50</sup> و به دنبال آن کاردیومیوپاتی ایجاد می شود. عدم توازن هورمونی، کم خونی ها، مصرف داروها مثل کوکائین و الکل، ازدیاد کلسیم خون، تغییر در وضعیت عروقی، هیپوکسمی ظهور رادیکال های آزاد، عفونت ها، نارسایی های سیستم ایمنی همگی میتوانند مطرح باشند.

18 بیمار طی 8 سال به ما رجوع نموده اند که 6 مورد آنها را مطرح نموده ایم. 4 بیمار با گرفتاری عروق کرونری قلب بودند، یک بیمار به دلیل دیابت و یک مورد به دنبال زایمان دوقلو اتفاق افتاد. در همه اینها شدیداً عدم کارائی بطن چپ وجود داشت (حجم انتهایی پایان دیاستولی و حجم سیستولی بطن چپ) مشکلات فراوان داشت.

Left ventricular end diastolic volume ↓

Left ventricular end systolic volume ↑

## واژگان کلیدی:

تلومر-Proteasome-Ubiquitin pathway-Caspase II-Chaperone-Muscle atrophy

## متد کار:

نشانه های قلبی را با:

Impedance cardiography<sup>25</sup> (Cardioscreen)

Echocardiography<sup>25</sup>

Vo<sub>2</sub>max (Volume of maximum o<sub>2</sub> uptake in 12 minute)<sup>25</sup>

Wireless stress test<sup>25</sup>

Angiography<sup>25</sup>

بررسی نمودیم.

6 بیمار طی 6 سال به ما مراجعه نمودند (3 زن سن 14±50 و 3 مرد سن 15±70)

\*EF = %25 ± 5

کسر تزریقی

Systolic time ratio (STR) > %60 ± 12

نسبت زمان سیستولی

Cardiac out put (co) 4 ± 1 lit/min

بازده قلبی

Stroke volume (SV) 45 ± 10 ml/beat

حجم ضربه ای

Systemic vascular resistance (SVR) 1700 ± 500 dyn.s.cm<sup>3</sup> مقاومت عروق سیستمیک

Vo<sub>2</sub>max 25 ± 8 ml/kg/m<sup>25</sup> حداکثر اکسیژن مصرفی در 12 دقیقه

2 مورد آنژیوگرافی کرونری طبیعی و 4 مورد با گرفتاری عروق کرونری مطرح بودند.

## نتایج:

تمرینات منظم ورزشی 3 روز در هفته و از دست رفتن 300-500 kcal/day (2000-1500 kcal/week) 30-29-28-27-25-24-22-21-20-17-15 بهبودی شدیدی در اجراء کار قلب ایجاد نمود که 3-12 ماه به طول انجامید.

تمرینات هوازی برای احیاء قلب و عروق و بی هوازی (Resistant training) کار با وزنه، تمرینات کششی برای انعطاف ماهیچه ها انجام شد. تغییرات چشمگیری در کسر تزریقی بازده قلبی، حجم ضربه ای در بیماران زن مشاهده نشد ولی تغییرات در مردان بسیار جالب بود. در هر دو گروه به خصوص مقاومت عروق سیستمیک به شدت پائین آمد، نسبت زمان سیستولی کم شد، ماکزیم اکسیژن مصرفی (تحمل قلب در ظرفیت هوازی) بسار بالا رفت. تغییرات بازده قلبی، کسر تزریقی و حجم ضربه ای در گروه مردان به شدت بالا<sup>25</sup> رفت. در هر دو گروه سرعت و شتاب خروج خون از قلب<sup>25</sup> و عروق بزرگ به شدت بالا رفت. جدول TAB1 نشان دهنده کامل مدعا است.

## بحث:

نتایج ما ثابت نموده است که تمرینات منظم ورزشی<sup>25</sup> می تواند بهبودی قابل توجه در اجراء کار قلب در کاردیومیوپاتی داشته باشد. فعال شدن کار تلومری، کاربرد ال آرژینین، ایجاد شاخه های جانبی<sup>25-22-20-19-18</sup> فراوان در قلب، توازن بین تنظیم پروتئین های ماهیچه ای، بالانس بین ساختن و تخریب<sup>50-51-52</sup> Ubiquitin proteasome pathway/Chaperone protecting protein مدعا را ثابت می نماید. بهبودی در (BMI) Body mass index، دیابت، فشارخون بالا، تغییرات رژیم غذایی، حل مسائل فکری (آندورفین) کاستن مشکلات است. بهبودی در تمام ماهیچه ها به خصوص ماهیچه قلب بنا بر:

- 1- Telomere regulating protein.<sup>40-48</sup>
- 2- Telomere reverse transcriptase gene expression profile.<sup>41-48</sup>
- 3- Telomere repeat binding factor.<sup>42-48</sup>
- 4- Insulin like growth factor I.<sup>45-48</sup>
- 5- Increased in glucose transferase 4 protein.<sup>47-48</sup>
- 6- Increased in myocyte inhancing factor II<sup>48</sup>
- 7- Increased in calcium binding protein, calcineurins<sup>48</sup>  
(Caveolin, calmodulin, caveola, shelterin)

مطرح است.

## (Introduction)

کاردیومیوپاتی نامنظمی ماهیچه قلب بوده<sup>27-28-29-30</sup> که به وجود آورنده مشکلات عظیم قلبی و حرکتی در شخص گرفتار است. يك سقوط کامل (Dropsy) در افراد گرفتار است. گرفتار کننده شدید عضله قلب است. سه تیپ بنابر وضعیت تشریحی و فیزیولوژیکی قلب مطرح می شود:

- 1- Dilated
- 2- Hypertrophic
- 3- Restrictive

بیماری اولیه میوکارد بوده و ثانویه به بیماری های اکتسابی و مادرزادی قلب نیست. علت آن به خوبی شناخته نشده است. پاتولوژی اصلی بیماری ناکافی در عیب مکانیکی قلب است. عیب های توارثی، بیماری های متابولیک، عدم تعادل هورمونی، هیپوکسی، عفونت ها و عدم کارآئی ایمنی، ازدیاد کلسیم خون، مسائل عروق کرونری قلب، دیابت، زایمان دوقلو همگی مطرح می باشد.

## (Dilated cardiomyopathy)

شایعترین بیماری ماهیچه ای قلب است. 10 نفر از هر 100/000 نفر در سال گرفتار این بیماری می باشند. عدم کارآئی کار انقباضی هر دو بطن همراه با هیپرتروفی فیبرهای عضلانی میوکارد می باشد. عفونت های ویروس کوکساکسی گروه B، آنفلوآنزا، اوربون، سرخک، سیتومگالو ویروس، ویروس ابشتاین و آدنوویروسها<sup>1-</sup> 7-8-18-19-20 تماماً مطرح است. عفونت می تواند التهاب میوکارد را ایجاد نموده و ایجاد کاردیومیوپاتی نماید. الکل، مواد شیمی درمانی، داروهای تولید کننده کاته کولامین مطرح می باشند. بیماریهای اولیه توارثی و یا متابولیک که گرفتار کننده اعصاب و عضلات می باشند مثل دیستروفی عضلانی پیشرونده که **Muscle wasting** ایجاد می نمایند عامل اصلی محسوب می شوند.

وابستگی به الکل عامل کمک کننده است<sup>22-31-32-34</sup> و مقدار مصرف مهم است. حداقل مصرف 5 اونس الکل روزانه برای 5 سال زمینه را برای این بیماری مهیا می نماید. جالب است که الکل و سیروز توأمأً به ندرت کاردیومیوپاتی ایجاد می نمایند. این تیپ از بیماری می تواند بعد از ترك الکل در 50% بیماران پس روی داشته باشد. اگر مصرف الکل ادامه داشته باشد طول عمر کمتر از سه سال<sup>31</sup> خواهد بود. دیابت<sup>49</sup>، پرکاری تیروئید از علل دیگر بوده و در دیابت تجمع کلاژن، کلاسترول، تری گلیسیرید (هموسیستین) و پروتئین های اضافی خارج از رده روی میوکارد رسوب نموده و کار انقباضی را گرفتار کرده ، همانطور که تحریک زیاد تیروئید می تواند موجب تحریک زیاد ماهیچه قلب گردد.



برآورد شده است که 1000 بیمار زن در آمریکا در حاملگی می تواند با کاردیومیوپاتی Dilated گرفتار شوند. عدم کارایی بطن چپ که تظاهراتش در ماه آخر حاملگی است. در 5 ماهگی می تواند تظاهرات داشته باشد. در زنان چندزا به خصوص زایمان دوقلو بیشتر مطرح می باشد. در اینها مسأله ایمنی بیشتر مطرح می باشد تا اینکه به مشکلات ویروسی فکر نمائیم.

خوشبختانه در نصف بیماران گرفتار علائم ظرف 6 ماه برطرف می شود ولی در بقیه مرگ و میر 83% در 5 سال وجود دارد. باید دانست که حرکت علمی و ورزشی تا آخر عمر باید وجود داشته چون پس روی علائم نمیتواند بهبودی کامل بیماری را نوید دهد<sup>10-11-12-13-25</sup>. انجام اکو، تست ورزش، کاردیواسکرین

سالانه از واجبات است.

اگر این زنان دو مرتبه حامله شوند عود بیماری میتواند وجود داشته باشد. پاتوفیزیولوژی اصلی از دست رفتن الاستیسیته بطن ها است (قانون استارلینگ قلب) (Stretch). این افزایش کشش بیشتر از حد ماهیچه قلب باعث آسیب انقباضی قلب شده و این بنا بر عدم تناسب کشش - طول بافت های ماهیچه ای قلب است که نتیجه اش کاهش شدید کسر تزریقی یا EF\* میباشد، نبض بالا رفته ولی شرایط بدتر گردیده و بازده قلبی نیز شدیداً سقوط می نماید.

### روش تشخیصی:

بیماران با کاردیومیوپاتی با کاهش بازده قلبی و پرخونی ریوی (فشارخون ریوی بالا) معرفی می شوند. کاهش فعالیت بدنی و به خصوص حرکات ورزشی کاملاً مطرح است. در بعضی اشخاص علائم وقتی ظاهر میشود که شدیداً کار عضله قلب از دست میرود. سرفه شبانه، تنگی نفس شدید حرکتی و موقع خواب و اِدما مطرح است. در عکس ریه کاردیومگالی، در اکو اندازه بطن و پائین بودن کسر تزریقی مطرح است. در اسکرین قلب Impedance cardiography پائین بودن بازده قلبی، حجم ضربه ای، کسر تزریقی، بالا بودن زمان سیستولی، بالا بودن فشار عروق سیستیمیک کاملاً مطرح است<sup>25</sup>. در بررسی بیماری عفونت ها و بیماریهای عروق کرونری را باید در نظر گرفت. يك علت خاص در کمتر از 20% بیماران مطرح است. درمان باید شامل درمان نارسائی مزمن قلبی باشد. پیش آگهی بستگی به شدت علائم و درجه ناکافی بودن حجم ضربه ای و بازده قلبی دارد. در بیمارانی که کسر تزریقی پائین دارند پیش آگهی فقیرتر است. درمان های موجود درمان طبی، جراحی، پیس میکر و پیوند قلب بوده است.

\* EF= Ejection fraction

با در نظر گرفتن بررسی های توارثی امروزه ورزش علمی کاربرد جالبی در این بیماران دارد و در مواردی که در جدول وجود دارد ما توانسته ایم قاطعانه 18 مورد این بیماران را به طور کامل درمان نموده و این مسأله نیاز به اثبات مدعا با بررسی های جدید خون و توارثی دارد که این شامل بررسی :

- 1- Atrial neutrouretic peptide (ANP)
- 2- Telomere assay
- 3- Cardiac muscle biopsy<sup>48</sup>
- 4- Glucose transferase 4 protein (GLUT4P)<sup>44-49</sup>
- 5- Homocystein level<sup>25</sup>

می باشد.

درمان طبی بیماری شامل دیوره تیک (کاهش فشارخون ریوی و محیطی)<sup>2-3-4-5</sup>، محدودیت نمک می باشد. گشادکننده های عروقی که باعث کاهش افتراود می شوند. شایعترین دارو گشاد کننده ی عروق بلوک کننده های آنژیوتانسین می باشند . بلوک کننده های بتا میتوانند همراه با بلوک کننده های آنژیوتانسین مصرف شوند. شاید اینها بتوانند وابستگی کشش به طول فیبرهای ماهیچه ای را اصلاح کنند و در نتیجه کار انقباض قلب را بهبود بخشند. اینوتروپ ها شاید کاربرد داشته باشند. دیژیتال با احتیاط باید مصرف شود. دوبوتامین نیز میتواند به عنوان اینوتروپ به کار رود ولی زمانش باید محدود باشد. امکان ترومبوآمبولیزم وجود داشته و بعضی داروهای ضد لخته را توصیه می نمایند.

درمان جراحی شامل گذاشتن پیس میکر و یا پیوند قلب است. جدیداً گزارش هایی از :

Dopamin agonist bromocriptine / blocking prolactine release with bromocriptine.

در درمان کاردیومیوپاتی در 2 بیمار زن پس از زایمان دوقلو گزارش گردیده است.

2008, Massachusetts medical society by hil fiker – kleiner, marianc limacher

این داروها کم و بیش به بیماران ما داده شده است. بلوک کننده های کلسیم، بلوک کننده های بتا، دیوره تیک ها و اینوتروپ ها و بلوک کننده های آنژیوتانسین که هیچکدام اثری آنچنان نداشتند، ولی در تمام آنها ال آرژنین، کره آتین، وی پروتئین و ال کارنی تین<sup>25</sup> بنابر حالات، سن و سال بیماران تجویز گردیده است. رکن طب ورزشی در درمان بیماران ما مطرح است و جدول پیشرفت بیماران نشان داده است.

## نتایج ما در درمان بیماران با کاردیومیوپاتی با ورزش منظم و علمی

جدول 1 نشان دهنده ی اثرات علمی ورزش روی بیماران ما میباشد. در تمام بیماران ما علائم کاردیومیوپاتی به دنبال حرکت فعال کاهش یافت، به نحوی که آنها به زندگی طبیعی برگشتند. در این بیماری حرکات ورزشی باید تا آخر عمر ادامه داشته باشد. با نگاهی به تاریخ بیماری با ورزش علمی و یا احیاء فقط 5 بیمار توانسته اند در سراسر جهان نجات پیدا نمایند. در بیماران ما ورزش تنظیم شده سه بار در هفته ، 60 تا 80 دقیقه با ورزش های هوازی و 1 ساعت تمرینات بی هوازی و کشش و کار با وزنه بوده است. نتایج کار ما نیز در جدول موجود است: (TAB1 معرف و کمک کننده است)

- 1- افزایش قابل توجه  $Vo_2max$
- 2- افزایش در تست های ریوی
- 3- بهبودی در Body mass index (BMI)
- 4- بهبودی دیابت و فشارخون
- 5- پائین رفتن نسبت زمان سیستولی Systolic time / ratio
- 6- افزایش سرعت و شتاب خروج خون از عروق بزرگ
- افزایش سرعت خون در عروق Velocity index
- افزایش شتاب خروج خون از قلب Accelerated cardiac index
- 7- بهبودی در اندازه هموسیستئین
- 8- تنظیم HBA1C
- 9- بالا رفتن بازده قلبی ، کسر تزریقی ، حجم ضربه ای
- 10- پائین رفتن قابل توجه فشارخون در عروق عمومی (SVR) Systemic vascular resistance
- 11- اصلاح وضع اسید لاکتیک ( آستانه لاکتیت بالا رفت).<sup>26</sup> (OBLA)\*
- 12- به مجرد اصلاح حجم ضربه ای قلب و بالا رفتن آن ، SVR سقوط نمود<sup>26</sup> و سرانجام اصلاح قابل

### توجه Quality of life

و مطلب آخر این که طب جدید مولکولر بیولوژی و دگرگونی های وسیع تلومری و تغییر در نارسائی پروتئینی و Ubiquitin proteas pathway و بالانس آن با Chaperone protein در اثر ورزش بنابر ایجاد Shear stress میتواند آینده نوید بخشی را در درمان اینگونه بیماران صعب العلاج را بیان نماید.

\*OBLA= once blood lactate accumulation

SVR = Systemic vascular resistance

## **ACKNOWLEDGMENT**

I would like to thank the following people for their contributions of which made this task rather possible:

1. Mr. A. Tanha – physiotherapist and technical exercise trainer
2. Mr. S. Naghibi – PHD fellow student in physical education
3. Miss. SH. Javaheri – Psychologist
4. Miss. A. Feylizadeh –Medical assistant
5. Miss. L.Niloofarin – Medical assistant

## References:

1. Maron bj. hypertrophic cardiomyopathy. lancet. 1997; 350:127-33.
2. Eichhorn ej. medical therapy of chronic heart failure: role of ace inhibitors and b-blockers. cardiol clin. 1998; 16:711-725.
3. Tanabe y, takahashi m, momotsu t, et al. effect of digoxin on exercise performance in mildly symptomatic patients with idiopathic dilated cardiomyopathy and sinus rhythm. jpn heart]. 1994; 35:301-310.
4. Sullivan m, atwood je, myers j, et al. increased exercise capacity after digoxin administration in patients with heart failure. j. a.m cardiol. 1989; 13:113843.
5. Belardinelli r, georgiou d, purcara a low dose dobutamine echocardiography predicts improvement in functional capacity after exercise training in patients with ischemic cardiomyopathy: prognostic implication. jam coll cardiol. 1998; 31:1027-34.
6. Uretsky bf, pina i, quigg rj, et al. beyond drug therapy: nonpharmacologic care of the patient with advanced heart failure. am heartj. 1998; 135(6):5264284.
7. Dziekan g, myers j, goebbels u, et al. effects of exercise training on limb blood flow in patients with reduced ventricular function. am heartj. 1998; 136:2230.
8. Pina il, fitzpatrick jt. exercise and heart failure: a review.chest.1996;5:1317-27.
9. Rich mw. cardiovascular disease in the elderly: heart failure. cardiol clin. 1999; 17:123-35.
- 10.Dubach p, froelicher vf. cardiac rehabilitation for heart failure patients. cardiology. 1989; 76:368-73.21.
- 11.Meyer k, schwaibold m, westbrook s, et al. effects of exercise training and activity restriction on 6-minute walking test performance in patients with chronic heart failure. am heart j.1997; 133:447-53.
- 12.Cahalin lp, semigran mj, dec gw. inspiratory muscle training in patients with chronic heart failure awaiting cardiac transplantation: results of a pilot ther. 1997; 77:830-8.
- 13.Diaz ra, obasohan a, oakley cm. prediction of outcome in dilated cardiomyopathy. br heart j. 1987; 58:393-9.
- 14.Belardinelli r, georgiou d, cianci g, et al. exercise training improves left ventricular diastolic filling in patients with dilated cardiomyopathy. circulation. 1995; 91:2775-84.

15. Morikawa m, sato h, sato h, et al. sustained left ventricular diastolic dysfunction after exercise in patients with dilated cardiomyopathy. *heart. heart.* 1998; 80:263-9.
16. Belardinelli r, georgiou d, cianci g, purcaro a. effects of exercise training on left ventricular filling at rest and during exercise in patients with ischemic cardiomyopathy and severe left ventricular systolic dysfunction - a.m. *heart j.* 1996; 132:61-70.
17. Coats ajs, adamopoulos, radaelli a, et al. controlled trial of physical training in chronic heart failure: exercise performance, hemodynamics, ventilation, and autonomic function. *circulation.* 1992; 85:211931.
18. Morikawa m, sato h, sato h, et al. sustained left ventricular diastolic dysfunction after exercise in patients with dilated cardiomyopathy. *heart. heart.* 1998; 80:263-9.
19. Belardinelli r, georgiou d, cianci g, purcaro a. effects of exercise training on left ventricular filling at rest and during exercise in patients with ischemic cardiomyopathy and severe left ventricular systolic dysfunction - a.m. *heart j.* 1996; 132:61-70.
20. Coats ajs, adamopoulos, radaelli a, et al. controlled trial of physical training in chronic heart failure: exercise performance, hemodynamics, ventilation, and autonomic function. *circulation.* 1992; 85:211931.
21. Sullivan mj, higinbotham mb, cobb fr. exercise training in patients with severe left ventricular dysfunction. *circulation.* 1988; 78:506-15.
22. Tyni-lenne r, gordon a, jansson e, et al. skeletal muscle endurance training improves peripheral oxidative capacity, exercise tolerance, and health-related quality of life in women with chronic congestive heart failure secondary to either ischemic cardiomyopathy or idiopathic dilated cardiomyopathy. *am j cardiol.* 1997; 80:1025-9.
23. Wielenga rp, erdman ra, huisveld ia, et al. effect of exercise training on quality of life in patients with chronic heart failure. *j psychosom res.* 1998; 45:459464.
24. Braith rw, welsch ma, mills rm, et al. resistance exercise prevents glucocorticoid-induced myopathy in heart transplant recipients. *med sci sports exerc.* 1998; 30:483-9.
25. Effects of exercise on hemodynamic function on 24 patients with coronary artery disease.  
J. Maleki(MD)-S.Naghibi (PHD).College of physician and surgeon Tehran-iran

26. OBLA (once blood lactate accumulation) anaerobic threshold in patients with coronary artery disease. J. Maleki MD- s.naghibi PHD. Dr. maleki research center Tehran – Iran- July 2010.
27. Brigdon w. uncommon myocardial diseases-the noncoronary cardiomyopathies. *lancet*. 1957; 2:1179-1243.
28. Report of “the who”/isfc task force on definition and classification of cardiomyopathies. *br heart* /.1980; 44:672-3.
29. Perloff jk. the cardiomyopathies: introduction. *cardiol clin*. 1988; 6:185-6.
30. Abelmann wh, lorrel bh. the challenge of cardiomyopathy. *j am coll cardiol*.1989; 13:1219-39.
31. Why h) f, archard lc, richardson pj. dilated cardiomyopathy- new insights into the pathogenesis. *postgrad med*/.1994; 70:s2-7.
32. Stevenson lw, perloff) k. the dilated cardiomyopathies: clinical aspects. *cardiol clin*. 1988; 6:187-218.
33. Brown cs, bertolet bd. peripartum cardiomyopathy: a comprehensive review a.m. *j obstet gynecol*. 1998; 178:409-14.
34. Semigran mj, thaik cm, fifer ma, et al. exercise capacity and systolic and diastolic ventricular function after recovery from acute dilated cardiomyopathy. *jam coll cardiol*. 1994; 24:462-70.
35. Starling rc, young jb. surgical therapy for dilated cardiomyopathy. *cardiol clin*. 1998; 16:727-737.
36. Reisdorff ej, prodinger rj. emergency management of cardiac arrhythmias: sudden cardiac death in the athlete. *emerg med clin north am*. 1998; 16:281-94.
37. Maron bj. hypertrophic cardiomyopathy. *lancet*. 1997; 350:127-33.
38. Eichhorn ej. medical therapy of chronic heart failure: role of ace inhibitors and  $\beta$ -blockers. *cardiol clin*. 1998; 16:711-725.
39. tanabe y, takahashi m, momotsu t, et al. effect of digoxin on exercise performance in elderly.
40. Connolly PH, Caiozzo VJ, Zaldivar F, Nemet D, Larson J, Hung SP, Heck JD, Hatfield GW and Cooper DM. Effects of exercise on gene expression in human peripheral blood mononuclear cells. *J Appl Physiol* 97:1461-1469,2004.

41. Fehrenbach e, zieker d, niess am, moeller e, russwurm s and northoff h. microarray technology—the future analyses tool in exercise physiology? *exerc immunol rev* 9:49-58,2003.
42. Hilberg t, deigner hp, moller e, claus ra, ruryk a, glaser d, landre j, brunkhorst fm, reinhart k, gabriel hh and russwurm s. transcription in response to physical stress—clues to the molecular mechanisms of exercise-induced asthma. *faseb j* 19:1492-1494,2005.
43. Sonna la, wenger cb, flinn hk, sawka mn and lilly cm. exertional heat injury and gene expression changes : a dna microarray analysis study. *j appl physiol* 96:1943-1953,2004.
44. Whistler t, jones jf, unger er and vernon sd. exercise responsive genes measured in peripheral blood of women with chronic fatigue syndrome and matched control subjects. *bmc physiol* 5:5,2005.
45. Zeibig j, karlic h, lohninger a, damsgaard r and smekal g. do blood cells mimic gene expression profile alterations known to occur in muscular adaptation to endurance training ? *eur j appl physiol* 95:96-104,2005.
46. Zieker d, fehrenbach e, dietzsch j, fliegner j, waidmann m, nieselt k, gebicke haerter p, spanagel r, simon p, niess am and northoff h. cdna microarray analysis reveals novel candidate genes expressed in human peripheral blood following exhaustive exercise. *physiol genomics* 23:287-294,2005.
47. Zieker d, zieker j, dietzsch j, burnet m, northoff h and fehronbach e. cdna-microarray analysis as a research tool for expression profiling in human peripheral blood following exercise. *exerc immunol rev* 11:86-96.:86-96,2005.
48. Greider, and Blackburn, E.H (1985) identification of a specific telomere terminal transferase activity in tetrahymena extracts. *Cell* 43: 405-413 doi:10.1016/0092-8674 (85)90170-9.
49. Cardiac muscle protein catabolism in diabetes mellitus: activation of the ubiquitin- proteasome system by insulin deficiency. Junping hu. Janetd.klein. renal division. Dep. Of medicine emory university, Atlanta, Georgia 30322.
50. The Ubiquitin- proteasome and the mitochondria- associated apoptotic pathways are sequentially down- regulated during recovery after immobilization-induced atrophy. Schweitzer nb, alessio hu, berrysd, roeske- department of zoology, miaut unt. Oxford- oh 45056 USA.



51.Changes in ubiquitin proteasome pathway gene expression in skeletal muscle with exercise and statins. Marial. Urso; priscillam. Clarkson: dustin hittel; eric p. Hoffman; pauld. Thompson.

From the department of exercise science. University of Massachusetts Amherst, mass; the devision of cardiology, the research center for genetic medicine. Washington.

52.the ubiquitin- proteasome system and nonsense- mediated m RNA decay in hypertrophic cardiomyopathy. Weeks. Morrison k.mullen, wait department of cardiothoracic surgery national of health, lung institute imperial college of school of medicine harefield, Uk.

53. the ubiquitin- proteasome/pathway in thymocyte apoptosis: caspase-dependant processing of the deubiquitinating enzyme (USP7)  
USP7= ubiquitin synthesis protein 7. Dep. Of pathology, Harvard medical school building D<sub>2</sub>, room 137-200 longwood- boston ma02115, USA. Vugmeyster. Borodovskya. Mauricemu.