

# Peroxisome Proliferator Activated Receptor- $\delta$ (PPAR- $\delta$ )

고려대학교 의과대학 내과학교실

최 경 목

P.P.A.R- $\delta$

Kyung Mook Choi

Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine, Korea University College of Medicine

## Abstract

The development of novel treatments for the metabolic syndrome is imminent for decreasing the prevalence of type 2 diabetes and cardiovascular disease. Peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs) are members of the nuclear receptor super-family of ligand-induced transcription factors. Among them, PPAR- $\alpha$  and PPAR- $\gamma$  are therapeutic targets for dyslipidemia and insulin resistance. Recent studies have uncovered a dual benefit of PPAR- $\delta$  for both dyslipidemia and insulin resistance. Furthermore, PPAR- $\delta$  enhances fatty acid oxidation and energy uncoupling in adipose tissue and muscle. PPAR- $\delta$  activation seems to operate similarly to the caloric restriction and prolonged exercise. Combined effects of PPAR- $\delta$  make it a promising therapeutic target for the metabolic syndrome, and ongoing studies about PPAR- $\delta$  will improve our knowledge of the physiologic regulation of whole body energy metabolism. (J Kor Diabetes Assoc 31:297~301, 2007)

## 서론

비만은 인슐린저항성, 내당능장애, 고혈압 및 이상지혈증과 연관하여 최근 전세계적으로 주요한 건강의 위협으로 대두되고 있으며 이들은 통합적으로 대사증후군으로 지칭된다. 대사증후군의 내재적 병인은 아직 확실치 않으나 인슐린 저항성이 중요한 역할을 할 것으로 보인다. 혈중 free fatty acid (FFA)의 증가 및 인슐린 표적기관의 지방 축적이 인슐린저항성에 중요한 기여를 하는 것으로 알려져 있는데 실제로 NMR spectroscopy를 이용한 연구에서 근육 내 지방은 인슐린저항성과 강한 상관관계를 가진 것으로 보고되었다<sup>1)</sup>. 비만한 환자의 지방조직에서 유래된 염증과 아디포카인들의 이상도 인슐린 저항성과 전신의 대사 장애를 가져오게 된다<sup>2)</sup>. 본 원고에서는 대사증후군과 관련하여 최근 많은 관심을 모으고 있는 PPAR- $\delta$ 에 대한 최근 연구들을 정리하여 보고자 한다.

## PPARs

PPARs는 리간드 유도 전사인자(ligand-inducible transcription factor)로 핵수용체(nuclear receptor) super-family의 일원이다. 이들은 retinoid X receptor와 heterodimer를 형성하게

되는데 평소 PPAR-RXR heterodimer는 corepressor를 보충하여 전사를 억제하고 있다(active repression). 리간드가 여기에 결합하게 되면 PPAR-RXR heterodimer의 구조변화를 유발하여 corepressor를 방출하고 coactivator를 보충하여 표적 유전자의 전사가 일어나게 된다. PPAR에는 세가지 동형(isotype)이 알려져 있는데 PPAR- $\alpha$ 는 첫 번째로 확인된 PPAR로 고지혈증 치료제인 fibrate 약제의 표적으로 알려져 있다. PPAR- $\gamma$ 는 지방조직에서 주로 발현하며 항당뇨병 약제인 thiazolidinedione계 약제의 표적이다. PPAR- $\delta$ 는 1992년 처음 cloning된 후 전신적으로 편재하는(ubiquitous) 발현 패턴으로 인하여 'general housekeeping' 기능을 가진 것으로 추측되었다. 그러나 최근 PPAR- $\delta$  특이 리간드와 유전자 조작 동물 모델의 개발로 대사증후군의 여러 측면에 대한 중요한 조절자로서 그 기능이 알려지게 되었다<sup>3)</sup>. 여러 14- 또는 18-carbon saturated fatty acid들이 내인성(endogenous) PPAR- $\delta$ 의 리간드로 알려져 있으며 인공적 혹은 자연적인 eicosanoids (prostaglandin A1, iloprost, 15d-J2과 carbarpostacyclin 등 포함) 역시 효과적인 PPAR- $\delta$  작용제로 보고되고 있다<sup>4,5)</sup>.

### 1. PPAR- $\delta$ 와 지단백 대사

고친화성 합성 PPAR- $\delta$  리간드의 개발은 PPAR- $\delta$ 가 지단

백 대사에 중요한 역할을 하는 것을 확인시켜주었는데 인슐린 저항성을 보이는 비만한 rhesus monkey에게 PPAR- $\delta$  작용제(agonist)인 GW501516을 투여한 결과 HDL 콜레스테롤의 79% 증가, 중성지방의 56% 감소 및 LDL 콜레스테롤의 29% 감소를 나타냈다<sup>6)</sup>. 이 약제의 가장 강력한 효과는 주로 혈장 HDL 콜레스테롤에 대한 효과에서 나타났는데 HDL 콜레스테롤의 증가는 HDL 입자의 크기 증가가 아닌 숫자 증가와 연관되었다. 또한 HDL 콜레스테롤 관련 아포 지단백(apolipoprotein)인 apo-A1, apo-AII 및 apo-CIII 증가와 동반되었고 이와 더불어 공복 혈중 인슐린의 48% 감소가 관찰되었다<sup>6)</sup>. 또 다른 PPAR- $\delta$  작용제인 L-165041도 비만 및 당뇨를 가진 *db/db* 생쥐에서 중성지방의 변화 없이 HDL 콜레스테롤을 증가시켰다<sup>7)</sup>. 기존 약제에 비교하였을 때 PPAR- $\delta$  작용제의 HDL 콜레스테롤에 대한 우월한 효과는 *vervet monkey*를 이용한 실험에서 입증되었는데 GW501516은 HDL 콜레스테롤을 증가시키는데 PPAR- $\alpha$  작용제인 fenofibrate에 비해 2배 정도의 효과를 나타냈다<sup>8)</sup>.

이러한 효과를 보이는 기전은 아직 확실치 않지만 PPAR- $\delta$  작용제가 대식세포, 섬유모세포 및 대장세포에서 역콜레스테롤 수송자인 ABCA1의 발현을 증가시키는 것이 발표된 바 있다<sup>9)</sup>. 또한 PPAR- $\delta$  활성화가 Niemann-Pick C1-like gene (NPC1L1)의 발현을 억제시켜서 장내 콜레스테롤 흡수를 저해하는 것이 보고되었는데 NPC1L1은 최근 장내 콜레스테롤 흡수 억제제로 사용되고 있는 ezetimibe의 표적으로 알려져 있다<sup>9)</sup>. 최근에 PPAR- $\delta$  작용제의 첫 번째 인체 실험 결과가 발표되었는데 PPAR- $\delta$  작용제인 GW501516은 건강한 자원자들에서 HDL 콜레스테롤의 유의한 증가를 나타냈다<sup>10)</sup>.

## 2. PPAR- $\delta$ 와 인슐린감수성 증가 및 항당뇨병 작용

고지방 식이에 의한 비만 모델 쥐에서 GW501516은 내당능을 개선시키고 혈중 인슐린의 농도를 감소시키는 것으로 보고되었다. Insulin tolerance test와 euglycemic-hyperinsulinemic clamp test는 PPAR- $\delta$ 와 연관된 이러한 혈당 감소효과가 전신적인 인슐린감수성 개선과 연관됨을 보여 주었다<sup>11,12)</sup>. 특기할만한 점은 당뇨쥐에 GW501516을 투여하였을 때 내당능검사의 혈당과 인슐린 반응에는 영향을 주었지만 정상혈당쥐와 원숭이에서는 영향을 주지 않았다는 점이다. 이러한 저혈당 효과가 없는 항당뇨병작용은 PPAR- $\delta$  작용제에 의한 인슐린감수성 증가가 혈당 강하의 결과라기 보다는 원인이라는 점과 PPAR- $\delta$  작용제가 진정한 인슐린감수성 개선제라는 점을 시사한다<sup>13)</sup>. 하지만 PPAR- $\delta$  작용제의 혈당 강하 효과는 PPAR- $\gamma$  작용제에 비해 상대적으로 약한 것으로 보이며 그 결과 PPAR- $\delta$  작용제들은 현재 항당뇨병 약제보다는 HDL 콜레스테롤 증강제로 주로 개발

되고 있다<sup>13)</sup>.

## 3. 지방조직에서 PPAR- $\delta$ 의 작용

Adipose tissue-specific adipocytes fatty acid-binding protein (aP2)의 enhancer-promoter의 영향하에 발현하는 활성 바이러스단백질 16-PPAR- $\delta$  융합 유전자(VP16-PPAR $\delta$ )를 encoding한 transgenic 생쥐가 개발되어 지방조직 대사와 체중 조절에 대한 PPAR- $\delta$ 의 역할을 확인시켜 주었다<sup>14)</sup>. 이 생쥐는 일반 사료 하에 20%의 체중 감소와 40%의 inguinal fat pad mass의 감소, 지방세포 내 중성지방 축적 감소 및 혈중 유리지방산과 중성지방의 감소를 나타냈다. 더욱이 이 생쥐는 고지방사료에서 체중 증가, 지방세포 비대, 고중성지방혈증 및 지방증(steatosis)의 예방 효과를 보여 주었다<sup>14)</sup>. 또한, 이러한 지방조직 특이(adipose tissue-specific) VP16-PPAR $\delta$  생쥐의 갈색 지방조직(brown adipose tissue)에서 중성지방가수분해(hormone-sensitive lipase), 지방산 산화(long-chain acyl coA synthetase, acyl-coA oxydase)와 uncoupling (uncoupling protein-1과 -3) 관련 유전자의 발현 증가가 관찰되었다<sup>14)</sup>. 반대로 PPAR- $\delta$ -null mice의 경우는 체중 증가에 취약하고 고지방식이 하에서 갈색지방세포의 UCP1 발현이 둔화됨이 보고되었다<sup>14)</sup>. 이러한 결과들과 유사하게 PPAR- $\delta$  작용제인 GW501516을 비만모델인 *db/db* 생쥐에 투여한 결과도 역시 갈색 지방조직과 간 세포에서 중성지방 축적이 억제됨이 보고되었다<sup>14)</sup>. 또한, PPAR- $\delta$  작용제가 3T3-L1 지방세포에서  $\beta$ -oxidation을 50% 증가시키며 고지방 식이에 의한 비만 모델에서 체중 증가를 억제하는 작용이 보고되어<sup>11)</sup> 비만치료제로서 PPAR- $\delta$  작용제의 가능성을 시사한다고 하겠다. 본 교실의 실험 결과 PPAR- $\delta$  작용제인 L-165041은 고지방식을 한 백서와 배양된 3T3-L1 지방세포에서 adiponectin과 visfatin의 발현을 유의하게 증가시키고 반대로 resistin의 발현을 감소시켜 이러한 아디포카인들에 대한 작용이 PPAR- $\delta$  작용제의 작용 기전을 매개할 가능성에 대하여 제시한 바 있다<sup>15)</sup>.

## 4. 골격근에서의 PPAR- $\delta$ 의 작용

골격근은 핵심적인 대사기관으로 인슐린 자극 포도당 흡수(insulin stimulated glucose uptake)의 약 80%를 차지한다. 골격근은 대사적 특성과 수축력이 다른 몇 가지 종류의 근섬유(myofiber)로 구성되며 이들은 oxidative slow-twitch (type I), mixed oxidative/glycolytic fast-twitch (type IIA)와 glycolytic fast-twitch (type IIB)로 구분된다. Oxidative myofiber는 지방산을 산화시키는 효소를 더 많이 발현하며 느린 형태의 수축 단백질(contractile protein) 동형(isoform)을 포함한다. 이에 반해 glycolytic myofiber는 주로 포도당을 대사하고 빠른 형태의 수축 단백질을 포함한다. 이전의 연구들에서 지속성 운동이나 제2형 당뇨병과 같은 대사질환

에서 근섬유가 trans-differentiation되는 것이 보고된 바 있다<sup>16)</sup>. PPAR- $\delta$ 는 PPAR- $\alpha$ 나 PPAR- $\gamma$ 에 비해 골격근에서 각각 10배 내지 50배 정도 더 많이 발현되며 glycolytic myofiber보다는 oxidative myofiber에서 주로 발현한다<sup>17)</sup>. 생쥐의 골격근에 대해 특이적으로 PPAR- $\delta$ 를 지속적으로 발현시킨(VP16-PPAR- $\delta$ ) 모델에서 oxidative slow-twitch fiber가 증가되는 것이 관찰되었다<sup>12)</sup>. 더욱이 이 생쥐는 지방산 산화, 미토콘드리아 호흡(mitochondrial respiration)과 slow-twitch 수축 기구(contractile apparatus)와 연관된 유전자의 발현 증가가 관찰되었다<sup>12)</sup>. 한편 이 생쥐는 야생형 생쥐에 비해 2배 정도 증가된 treadmill 운동 지속 능력을 나타냈고 이와 반대로 PPAR- $\delta$  -/- 생쥐는 운동 지속능력이 감소되는 것으로 보고된다. PPAR- $\delta$  작용제를 설치류에 투여한 연구 역시 골격근에서 지방산 산화를 포함한 상기 유전자들의 유사한 발현 증가를 보여 주었다<sup>11)</sup>. 이상의 결과로 PPAR- $\delta$ 는 골격근과 지방조직에서 광범위한 지방 연소(fat burning)의 조절자(regulator)로 작용하는 것으로 생각된다. 이에 비해 PPAR- $\alpha$  작용제인 fenofibrate는 간에서 지방산 산화를 증가시켰지만 골격근에서는 이를 증가시키지 않았다<sup>11)</sup>.

고지방식이 중 PPAR- $\delta$  활성화는 골격근에서 지방의 처리(disposal)를 증가시키며 지방세포의 과다한 지방 축적 및 체중 증가를 예방한다. 이러한 PPAR- $\delta$ 의 골격근에서의 대사작용은 고지방식이 및 유전적 비만 모델 동물에서 PPAR- $\delta$  작용제의 인슐린감수성 증가 작용과 연관이 있을 것으로 추정된다. 시험관내(in vitro) 연구에서도 PPAR- $\delta$  작용제를 배양된 근육세포에 투여할 경우 인슐린과 독립적으로 포도당 흡수를 증가시켰으며 이러한 효과는 extracellular signal-related kinase (ERK) 1/2 mitogen activated kinase (MAPK),

p38 MAPK와 AMP-activated protein kinase (AMPK)의 발현 및 인산화 증가와 동반되었다<sup>18)</sup>.

한편 PPAR- $\gamma$  coactivator-1 $\alpha$  (PGC-1 $\alpha$ )는 미토콘드리아 생합성 프로그램의 핵심적인 자극인자로 알려지고 있는데<sup>19)</sup> PGC-1 $\alpha$ 가 coactivator로서 PPAR- $\delta$  활성화를 촉진하는 기능을 하는 것으로 보고되므로<sup>20)</sup> PGC-1 $\alpha$ 에 의한 미토콘드리아 생합성 자극은 적어도 부분적으로는 PPAR- $\delta$ 의 매개에 의한 것으로 생각된다<sup>13)</sup>. 실제로 PPAR- $\delta$ 를 투여한 생쥐의 골격근에서 미토콘드리아 밀도의 증가를 통한 기능의 개선이 관찰되었다<sup>11)</sup>.

PPAR- $\delta$ 의 조절과 관련하여 흥미로운 점은 지구력 운동(endurance exercise)이 설치류의 골격근에서 PPAR- $\delta$ 의 mRNA 및 단백질의 발현을 증가시킨다는 점인데<sup>21)</sup> 사람에서도 사이클링 운동 후에 PPAR- $\delta$ 의 mRNA 및 단백질의 발현 증가가 보고된 바 있다<sup>22)</sup>. 이처럼 PPAR- $\delta$ 는 주기적 운동에 대한 생리적 적응의 매개자로 생각된다. 금식(fasting)도 역시 골격근에서 PPAR- $\delta$ 의 발현을 증가시키는데 PPAR- $\delta$ 가 금식으로 인한 골격근에서의 지방산 산화 증가를 매개할 것으로 추정된다<sup>23)</sup>.

## 5. 심장근육에서 PPAR- $\delta$ 의 작용

지방산 산화는 출생 후 심장의 주요 에너지원이 되는데 심장 비후나 울혈성 심부전과 같은 심장 질환이 있을 경우 지방산 산화가 저해되고 포도당 대사에 의존하게 되는 변화가 특징적으로 나타나게 된다<sup>24)</sup>. 골격근과 마찬가지로 심장 근육에서도 PPAR- $\delta$ 는 지방산 산화의 핵심적인 조절인자로 작용하며 심장근육에 특이적으로 PPAR- $\delta$ 를 제거하였을 때 산화관련 유전자들의 발현이 저해된다<sup>25)</sup>. 이에 따라 지방산

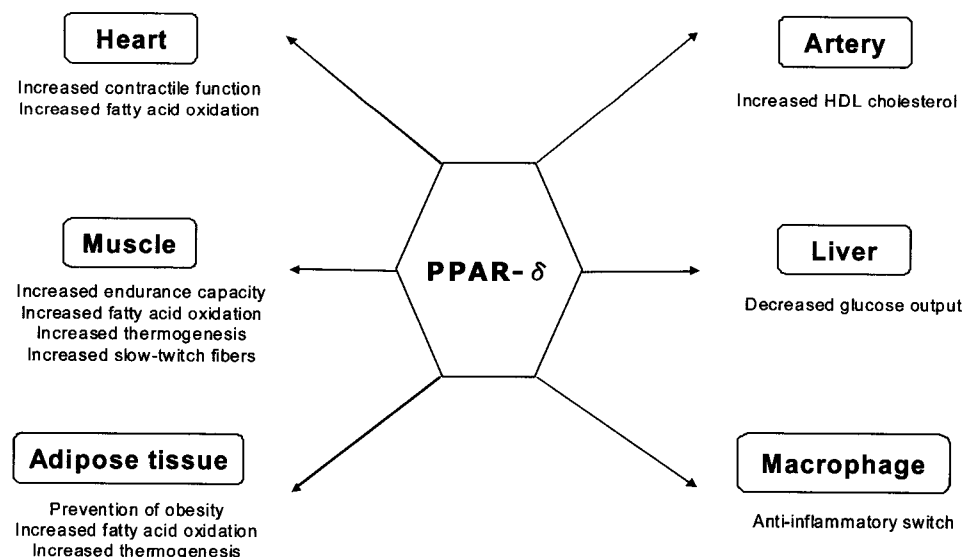


Fig. 1. Effects of PPAR- $\delta$  in the metabolic syndrome.

산화가 저해되고 포도당 산화가 증가되며 심장근육세포 내에 지방 축적이 일어나게 된다<sup>25)</sup>. 이와 합치하는 결과로 PPAR- $\delta$  작용제를 백서 심장세포에 투여한 경우 산화 관련 유전자의 유도를 통하여 지방산 산화가 증가하게 된다<sup>26)</sup>. 한편, PPAR- $\delta$  null mice의 심장은 수축과 이완 속도의 감소, 좌심 확장기말 압력의 증가, 심박출량의 감소 등 심부전과 연관된 인자들을 특징적으로 나타내게 되며<sup>25)</sup> 실제로 심장 특이적 PPAR- $\delta$ 의 제거는 연령 의존적 심장의 지방독성(lipotoxicity), 심장 비후(cardiac hypertrophy), 말기 확장성 심근병증(end-stage dilated cardiomyopathy) 및 생존율의 감소를 가져오게 된다<sup>25)</sup>.

## 결 론

PPAR- $\delta$ 는 지방조직, 골격근 및 심장근육 등 여러 조직에서 강력한 대사 조절자로서 작용하고 있다. PPAR- $\delta$ 의 발현 증가는 지방산 분해, energy uncoupling을 일으키고 중성지방의 축적을 감소시켜 체중을 감소시키고 운동 지속능력과 심근의 수축력을 개선한다. 또한 지질대사에 작용하여 중성지방을 감소시키고 HDL 콜레스테롤을 증가시키는 한편 대식세포 유발성 염증(macrophage-derived inflammation)을 감소시킨다. PPAR- $\delta$  작용제는 이러한 광범위한 작용을 통하여 비만, 인슐린저항성, 이상지질증과 동맥경화를 포함한 대사증후군의 약제 개발 목표로 기대되며<sup>27)</sup> 향후 보다 많은 연구가 필요할 것으로 생각된다(Fig. 1).

## 참 고 문 헌

- Perseghin G, Scifo P, De Cobelli F, Pagliato E, Battezzati A, Arcelloni C, Vanzulli A, Testolin G, Pozza G, Del Maschio A, Luzi L: Intramyocellular triglyceride content is a determinant of in vivo insulin resistance in humans: a  $1H$ - $^{13}C$  nuclear magnetic resonance spectroscopy assessment in offspring of type 2 diabetic parents. *Diabetes* 48:1600-6, 1999
- Kershaw EE, Flier JS: Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab* 89:2548-56, 2004
- Barish GD, Narkar VA, Evans RM: PPAR delta: a dagger in the heart of the metabolic syndrome. *J Clin Invest* 116:590-7, 2006
- Forman BM, Chen J, Evans RM: Hypolipidemic drugs, polyunsaturated fatty acids, and eicosanoids are ligands for peroxisome proliferator-activated receptors alpha and delta. *Proc Natl Acad Sci USA* 94:4312-7, 1997
- Yu K, Bayona W, Kallen CB, Harding HP, Ravera CP, McMahon G, Brown M, Lazar MA: Differential activation of peroxisome proliferator-activated receptors by eicosanoids. *J Biol Chem* 270:23975-83, 1995
- Oliver WR, Jr., Shenk JL, Snaith MR, Russell CS, Plunket KD, Bodkin NL, Lewis MC, Winegar DA, Sznaidman ML, Lambert MH, Xu HE, Sternbach DD, Kliewer SA, Hansen BC, Willson TM: A selective peroxisome proliferator-activated receptor delta agonist promotes reverse cholesterol transport. *Proc Natl Acad Sci USA* 98:5306-11, 2001
- Leibowitz MD, Fievet C, Hennuyer N, Peinado-Onsurbe J, Duez H, Bergera J, Cullinan CA, Sparrow CP, Baffic J, Berger GD, Santini C, Marquis RW, Tolman RL, Smith RG, Moller DE, Auwerx J: Activation of PPARdelta alters lipid metabolism in db/db mice. *FEBS Lett* 473:333-6, 2000
- Wallace JM, Schwarz M, Coward P, Houze J, Sawyer JK, Kelley KL, Chai A, Rudel LL: Effects of peroxisome proliferator-activated receptor alpha/delta agonists on HDL-cholesterol in vervet monkeys. *J Lipid Res* 46:1009-16, 2005
- van der Veen JN, Kruit JK, Havinga R, Baller JF, Chimini G, Lestavel S, Staels B, Groot PH, Groen AK, Kuipers F: Reduced cholesterol absorption upon PPARdelta activation coincides with decreased intestinal expression of NPC1L1. *J Lipid Res* 46:526-34, 2005
- Sprecher DL, Massien C, Pearce G, Billin AN, Perlstein I, Willson TM, Hassall DG, Ancellin N, Patterson SD, Lobe DC, Johnson TG: Triglyceride: high-density lipoprotein cholesterol effects in healthy subjects administered a peroxisome proliferator activated receptor delta agonist. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 27:359-65, 2007
- Tanaka T, Yamamoto J, Iwasaki S, Asaba H, Hamura H, Ikeda Y, Watanabe M, Magoori K, Ioka RX, Tachibana K, Watanabe Y, Uchiyama Y, Sumi K, Iguchi H, Ito S, Doi T, Hamakubo T, Naito M, Auwerx J, Yanagisawa M, Kodama T, Sakai J: Activation of peroxisome proliferator-activated receptor delta induces fatty acid beta-oxidation in skeletal muscle and attenuates metabolic syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA* 100:15924-9, 2003
- Wang YX, Zhang CL, Yu RT, Cho HK, Nelson MC, Bayuga-Ocampo CR, Ham J, Kang H, Evans RM: Regulation of muscle fiber type and running endurance by PPARdelta. *PLoS Biol* 2:e294, 2004

13. Furnsinn C, Willson TM, Brunmair B: *Peroxisome proliferator-activated receptor-delta, a regulator of oxidative capacity, fuel switching and cholesterol transport. Diabetologia* 50:8-17, 2007
14. Wang YX, Lee CH, Tiep S, Yu RT, Ham J, Kang H, Evans RM: *Peroxisome-proliferator-activated receptor delta activates fat metabolism to prevent obesity. Cell* 113:159-70, 2003
15. Choi KC, Lee SY, Yoo HJ, Ryu OH, Lee KW, Kim SM, Baik SH, Choi KM: *Effect of PPAR-delta agonist on the expression of visfatin, adiponectin, and resistin in rat adipose tissue and 3T3-L1 adipocytes. Biochem Biophys Res Commun* 357:62-7, 2007
16. Mercier J, Perez-Martin A, Bigard X, Ventura R: *Muscle plasticity and metabolism: effects of exercise and chronic diseases. Mol Aspects Med* 20:319-73, 1999
17. Braissant O, Fougelle F, Scotto C, Dauca M, Wahli W: *Differential expression of peroxisome proliferator-activated receptors(PPARs): tissue distribution of PPAR-alpha, -beta, and -gamma in the adult rat. Endocrinology* 137:354-66, 1996
18. Kramer DK, Al-Khalili L, Perrini S, Skogberg J, Wretenberg P, Kannisto K, Wallberg-Henriksson H, Ehrenborg E, Zierath JR, Krook A: *Direct activation of glucose transport in primary human myotubes after activation of peroxisome - proliferator-activated receptor delta. Diabetes* 54:1157-63, 2005
19. Wu Z, Puigserver P, Andersson U, Zhang C, Adelmant G, Mootha V, Troy A, Cinti S, Lowell B, Scarpulla RC, Spiegelman BM: *Mechanisms controlling mitochondrial biogenesis and respiration through the thermogenic coactivator PGC-1. Cell* 98:115-24, 1999
20. Dressel U, Allen TL, Pippal JB, Rohde PR, Lau P, Muscat GE: *The peroxisome proliferator-activated receptor beta/delta agonist, GW501516, regulates the expression of genes involved in lipid catabolism and energy uncoupling in skeletal muscle cells. Mol Endocrinol* 17:2477-93, 2003
21. Luquet S, Lopez-Soriano J, Holst D, Fredenrich A, Melki J, Rassoulzadegan M, Grimaldi PA: *Peroxisome proliferator-activated receptor delta controls muscle development and oxidative capability. FASEB J* 17: 2299-301, 2003
22. Mahoney DJ, Parise G, Melov S, Safdar A, Tarnopolsky MA: *Analysis of global mRNA expression in human skeletal muscle during recovery from endurance exercise. FASEB J* 19:1498-500, 2005
23. Holst D, Luquet S, Nogueira V, Kristiansen K, Leverve X, Grimaldi PA: *Nutritional regulation and role of peroxisome proliferator-activated receptor delta in fatty acid catabolism in skeletal muscle. Biochim Biophys Acta* 1633:43-50, 2003
24. Stanley WC, Recchia FA, Lopaschuk GD: *Myocardial substrate metabolism in the normal and failing heart. Physiol Rev* 85:1093-129, 2005
25. Cheng L, Ding G, Qin Q, Huang Y, Lewis W, He N, Evans RM, Schneider MD, Brako FA, Xiao Y, Chen YE, Yang Q: *Cardiomyocyte-restricted peroxisome proliferator-activated receptor-delta deletion perturbs myocardial fatty acid oxidation and leads to cardiomyopathy. Nat Med* 10:1245-50, 2004
26. Cheng L, Ding G, Qin Q, Xiao Y, Woods D, Chen YE, Yang Q: *Peroxisome proliferator-activated receptor delta activates fatty acid oxidation in cultured neonatal and adult cardiomyocytes. Biochem Biophys Res Commun* 313:277-86, 2004
27. Takahashi S, Tanaka T, Kodama T, Sakai J: *Peroxisome proliferator-activated receptor delta(PPARdelta), a novel target site for drug discovery in metabolic syndrome. Pharmacol Res* 53:501-7, 2006