

## ***Peroxisome Proliferator Activator Receptor (PPAR) $\gamma$ Agonis Menurunkan Kadar Sitokin Anti Inflamasi TGF- $\beta$ dan IL-10 pada Tikus Putih Wistar Model Inflamasi Vaskular***

Rachmat Hidayat

Bagian Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya Palembang

Email : [dr.rachmat.hidayat@gmail.com](mailto:dr.rachmat.hidayat@gmail.com)

---

### **Abstrak**

Inflamasi vaskular merupakan kondisi patologis yang mendasari terjadinya gangguan pada pembuluh darah. NADPH oksidase merupakan enzim sentral yang mengaktifasi kaskade inflamasi sehingga dihasilkan *superoxide (Reactive Oxygen Species)*, aktivasi sel fagosit, pengeluaran sitokin proinflamasi dan kerusakan jaringan vaskular.

Aktivasi PPAR  $\gamma$  akan menghambat faktor transkripsi NF- $\kappa$ B dan menurunkan ekspresi gen sitokin proinflamasi. Pioglitazon dan telmisartan berkerja sebagai *full* dan *partial agonis* PPAR- $\gamma$ . Diharapkan kedua agen ini dapat berperan dalam mencegah inflamasi vaskular dengan aktivasi PPAR  $\gamma$ .

Tikus Wistar jantan usia 10 minggu (n= 30) dilakukan randomisasi ke dalam enam kelompok, 5 ekor tikus tiap kelompok, perlakuan selama 8 minggu. Kelompok 1 :kontrol negatif. Kelompok 2 : diberi NaCl 8% dan aquades 5 ml. Kelompok 3 dan 4 : diberi NaCl 8% serta pioglitazon secara berurutan dengan dosis 3 mg/kgBB dan 6 mg/kgBB. Kelompok 5 dan 6 : diberi NaCl 8% serta telmisartan secara berurutan dengan dosis 6 mg/kgBB dan 12 mg/kgBB. Kadar TGF- $\beta$  dan IL-10 dianalisis dengan ELISA. Uji ANOVA dilanjutkan dengan *pos hoc test (Boferroni test)* digunakan untuk menganalisis variabel.

Kadar TGF  $\beta$ 1 dan IL-10 kelompok 3-6 menunjukkan penurunan signifikan dibandingkan kelompok 2. Telmisartan dan pioglitazon menurunkan kadar TGF- $\beta$ 1 dan IL-10 pada jaringan aorta tikus putih seiring peningkatan dosis.

**Kata kunci :** telmisartan, pioglitazon, TGF  $\beta$ 1, IL 10, aorta

### **Abstract**

*Vascular inflammation is a pathological condition that responsible for initiation of vascular damage. NADPH oxidase is a central enzym that activate inflammation cascade to produce Reactive Oxygen Species, phagocyte activation, cytokine proinflammation release and vascular damage.*

*PPAR  $\gamma$  activation will inactivate transcription factor NF- $\kappa$ B and down regulate gene expression for cytokine proinflammation. Pioglitazon and telmisartan have a potential as full agonis and partial agonis PPAR- $\gamma$ . It is expected that pioglitazon and telmisartan have optimal effect to decrease vascular inflammation.*

*Ten-week-old male Wistar Rat (n = 30) were randomized into six groups, and each group consisted of 5 rats. Group 1 : negative control. Group 2 : rats were induced by intake Nacl 8% doses 2% body weight for eight weeks. Group 3 : rats were induced by intake Nacl 8% doses 2% body weight and pioglitazon 3 mg/kgBB for eight weeks. Group 4 : rats were induced by intake Nacl 8% doses 2% body weight and pioglitazon 6 mg/kgBB for eight weeks. Group 5 : rats were induced by intake Nacl 8% doses 2% body weight and telmisartan 6 mg/kgBB and group 6: rats were induced by intake Nacl 8% doses 2% body weight and telmisartan 12 mg/kgBB for eight weeks. TGF- $\beta$ 1 and IL-10Collagen were assessed by ELISA. ANOVA test followed pos hoc test (Bonferroni test) was used to analyzed each variable.*

*TGF- $\beta$ 1 and IL-10 significantly decreased in group 3-6 compared in group 2. Pioglitazon and telmisartan decrease TGF- $\beta$ 1 and IL-10 in aorta tissue wistar rats.*

**Keywords :** telmisartan, pioglitazon, TGF  $\beta$ 1, IL 10, aorta

---

## 1. Pendahuluan

Proses inflamasi vaskular merupakan kondisi patologis yang mendasari terjadinya berbagai gangguan vaskular, seperti *peripheral arterial disease* (PAD) yang berujung pada terjadinya aterosklerosis dan oklusi pembuluh darah perifer.<sup>1</sup> Proses penyempitan dan oklusi pembuluh darah perifer ini akan berdampak serius terhadap organ-organ target, seperti jantung, otak, dan ginjal. Gangguan pembuluh darah perifer pada organ jantung akan menyebabkan terjadinya serangan jantung, sedangkan gangguan pembuluh darah perifer pada organ otak dan ginjal akan menyebabkan terjadinya stroke dan gagal ginjal.<sup>2</sup>

NADPH oksidase merupakan enzim sentral yang berperan dalam proses inflamasi vaskular. Aktivasi NADPH oksidase akan mengaktifkan kaskade inflamasi sehingga dihasilkan *superoxide* (*Reactive Oxygen Species*). ROS menyebabkan terjadinya rekrutmen dan aktivasi sel-sel fagosit, terutama makrofag. Aktivasi makrofag akan menyebabkan pengeluaran sitokin pro-inflamasi, seperti TNF  $\alpha$ , IL-6 dan IL-12 serta terjadi pengeluaran ROS (*Reactive Oxygen Species*). Sitokin pro-inflamasi akan menyebabkan teraktivasi sel limfosit T helper (sel Th 1). Aktivasi Sel Th1 akan meningkatkan aktivitas makrofag sehingga terjadi pengeluaran ROS (*Reactive Oxygen Species*) yang lebih optimal. ROS (*Reactive Oxygen Species*) akan menyebabkan terjadinya inflamasi jaringan vaskular secara langsung.<sup>3</sup> Penelitian Shuangtao menunjukkan pengaruh suplementasi natrium klorida 8% dalam mengaktifkan produksi ROS pada jaringan vaskular tikus putih melalui aktivasi angiotensin II dan NADPH oksidase.<sup>4</sup>

*Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- $\gamma$*  (PPAR  $\gamma$ ) merupakan faktor transkripsi yang terikat pada membran nukleus yang diyakini memiliki efek antiinflamasi poten. Aktivasi PPARs oleh ligand akan menyebabkan inhibisi faktor transkripsi NF- $\kappa$ B, yang selanjutnya akan menurunkan ekspresi gen sitokin inflamasi sehingga akan

menurunkan respon inflamasi.<sup>5</sup> Pioglitazon dan telmisartan merupakan agen yang berkerja masing-masing sebagai *full agonis* dan *partial agonis* PPAR- $\gamma$ . Pioglitazon selama ini digunakan sebagai obat anti diabetes golongan *thiazolidinediones* (TZD) sedangkan telmisartan merupakan obat anti hipertensi golongan *angiotensin I receptor blockers* (ARB).

Pemberian pioglitazon dan telmisartan dengan variasi dosis diharapkan dapat berpengaruh terhadap sitokin antiinflamasi, TGF- $\beta$ 1 dan IL-10 pada jaringan vaskular tikus putih Wistar model inflamasi vaskular.

## 2. Metode

### Hewan Coba

Tikus Wistar jantan, usia 10 minggu dan berat badan antara 150-200g, didapatkan dari Laboratorium Penelitian dan Pengujian Terpadu (LPPT) Universitas Gadjah Mada (UGM) Unit 4 Yogyakarta. Kegiatan penelitian ini telah mendapat persetujuan etik dari komisi etik LPPT UGM.

### Prosedur Penelitian

Tikus Wistar jantan usia 10 minggu (n=30) dilakukan randomisasi ke dalam enam kelompok, tiap kelompok 5 ekor tikus. Kelompok 1 : kontrol negatif. Kelompok 2 : diberi NaCl 8% dosis 2% berat badan selama 8 minggu dan aquades 5 ml. Kelompok 3: diberi NaCl 8% dosis 2 % berat badan dan pioglitazon 3 mg/kgBB, kelompok 4: diberi NaCl 8% dosis 2 % berat badan dan pioglitazon 6 mg/kgBB, kelompok 5: diberi NaCl 8% dosis 2% berat badan dan telmisartan 6 mg/kgBB dan kelompok 6 : diberi NaCl 8% dosis 2% berat badan dan telmisartan 12 mg/kgBB selama 8 minggu.<sup>6</sup>

### Pengambilan Jaringan

Tikus dilakukan anestesi dengan eter dan didekapitasi. Organ jantung segera diisolasi dari rongga dada dan dilakukan pengambilan aorta guna pemeriksaan kadar TGF- $\beta$ 1 dan IL-10.<sup>6</sup>

### Analisis TGF- $\beta$ 1

Sampel (50 mg) dicuci dengan PBS 1% sebanyak 5 kali hingga bersih. Sampel ditumbuk dengan mortar, kemudian tambahkan 0,5 mL sample buffer dan sentrifugasi dengan kecepatan 10.000 rpm selama 10 menit. Supernatan diambil. Solid phase sandwich ELISA (Rat TGF- $\beta$ 1 ELISA kit, Boster) digunakan untuk analisis konsentrasi TGF- $\beta$ 1. Masukkan sampel dan standar ke mikroplate, kemudian inkubasi pada suhu 37°C selama 90 menit. Tambahkan biotinylated antibodi dan inkubasi plate pada suhu 37°C selama 60 menit, cuci 3 kali dengan PBS 0,01M. Tambahkan ABC working solution dan inkubasi plate pada suhu 37°C selama 30 menit. Cuci plate dengan PBS 0,01 M. Tambahkan TMB colour developing agent dan inkubasi plate pada suhu 37°C selama 20 menit. Tambahkan TMB stop solution dan baca nilai OD pada mikroplate reader 450 nm. Selanjutnya, dibuat kurva standar antara nilai OD dengan konsentrasi sehingga didapatkan konsentrasi kadar TGF- $\beta$ 1 dalam pg/mL.

### Analisis IL-10

Sampel (50 mg) dicuci dengan PBS 1% sebanyak 5 kali hingga bersih. Sampel ditumbuk dengan mortar, kemudian tambahkan 0,5 mL sample buffer dan sentrifugasi dengan kecepatan 10.000 rpm selama 10 menit. Supernatan diambil. Solid phase sandwich ELISA (Rat IL-10 ELISA kit, Boster) digunakan untuk analisis konsentrasi IL-10. Masukkan sampel dan standar ke mikroplate, kemudian inkubasi pada suhu 37°C selama 90 menit. Tambahkan biotinylated antibodi dan inkubasi plate pada suhu 37°C selama 60 menit, cuci 3 kali dengan PBS 0,01M. Tambahkan ABC working solution dan inkubasi plate pada suhu 37°C selama 30 menit. Cuci plate dengan PBS 0,01 M. Tambahkan TMB colour developing agent dan inkubasi plate pada suhu 37°C selama 20 menit. Tambahkan TMB stop solution dan baca nilai OD pada mikroplate reader 450 nm. Selanjutnya, dibuat kurva standar antara nilai

OD dengan konsentrasi sehingga didapatkan konsentrasi kadar IL-10 dalam pg/mL.

### Statistik

Hasil analisis ditampilkan sebagai mean  $\pm$  SEM. Berat badan dibandingkan antar kelompok dengan uji ANOVA dilanjutkan dengan *pos hoc* (*bonferroni test*). Rerata konsentrasi TGF- $\beta$ 1 dan fraksi volume kolagen dibandingkan antar kelompok dengan uji ANOVA dilanjutkan *pos hoc* (*Bonferroni test*). Perbedaan bermakna secara statistik apabila  $p < 0,05$ .

## 3. Hasil

### Berat Badan Hewan Coba

Tabel 1 menunjukkan terjadi penambahan berat badan hewan coba antara sebelum perlakuan dan setelah perlakuan. Penambahan berat badan hewan coba terjadi pada semua kelompok hewan coba, sebagaimana terlihat pada Tabel 1 dibawah ini.

**Tabel 1. Rerata berat badan hewan coba sebelum dan setelah perlakuan**

Kelompok	Rerata Berat Badan sebelum perlakuan (g) (Mean $\pm$ SEM)	Rerata Berat Badan setelah perlakuan (g) (Mean $\pm$ SEM)	Penambahan berat badan (g) (Mean $\pm$ SEM)
1	196,58 $\pm$ 1,8	233,39 $\pm$ 0,3	36,81 $\pm$ 1,6
2	183,40 $\pm$ 3,8	231,97 $\pm$ 1,9	48,57 $\pm$ 3,13
3	183,28 $\pm$ 3,29	227,75 $\pm$ 2,7	44,47 $\pm$ 3,54
4	187,84 $\pm$ 3,2	225,25 $\pm$ 1,1	37,41 $\pm$ 4,03
5	186,90 $\pm$ 3,28	230,28 $\pm$ 2,1	43,38 $\pm$ 4,11
6	187,98 $\pm$ 3,23	226,34 $\pm$ 2,5	38,36 $\pm$ 4,21

Keterangan :

- Kelompok 1: kelompok hewan coba yang tidak mendapat asupan natrium klorida, pioglitazon maupun telmisartan
- Kelompok 2: kelompok hewan coba yang mendapat natrium klorida 8% dosis 2% berat badan hewan coba dan aquadest 5 mL
- Kelompok 3: kelompok hewan coba yang mendapat natrium klorida 8% dosis 2% berat badan hewan coba dan telmisartan dosis 6 mg/kgBB
- Kelompok 4: kelompok hewan coba yang mendapat natrium klorida 8% dosis 2% berat badan hewan coba dan telmisartan dosis 12 mg/kgBB
- Kelompok 5: kelompok hewan coba yang mendapat natrium klorida 8% dosis 2% berat badan hewan coba dan pioglitazon dosis 3 mg/kgBB
- Kelompok 6: kelompok hewan coba yang mendapat natrium klorida 8% dosis 2% berat badan hewan coba dan pioglitazon dosis 6 mg/kgBB

### Kadar TGF- $\beta$ 1 Jaringan Aorta Hewan Coba

Tabel 2 menunjukkan kadar TGF- $\beta$ 1 pada jaringan aorta hewan coba kelompok 1,2, 3, 4, 5 dan 6. Berdasarkan uji *one- way* ANOVA terdapat perbedaan yang bermakna antara kelompok 1,2,3,4,5, dan 6,  $p = 0,00$ . Selanjutnya, berdasarkan *pos hoc test* didapatkan adanya perbedaan yang bermakna antara kelompok 1 dan kelompok 2,  $p = 0,00$ . Hasil ini menunjukkan bahwa terdapat perbedaan yang bermakna kadar TGF-  $\beta$ 1 antara kelompok yang mendapat suplementasi natrium klorida 8% dengan kelompok yang tidak mendapat suplementasi natrium klorida 8%.

Berdasarkan *pos hoc test* , terdapat perbedaan yang bermakna antara kelompok 2 dengan kelompok3, 4, 5, dan 6 masing-masing  $p=0,00$ . Hasil ini menunjukkan bahwa terdapat perbedaan yang bermakna kadar TGF- $\beta$ 1 antara kelompok yang tidak mendapat telmisartan ataupun pioglitazon dengan kelompok yang mendapat telmisartan dosis 6 mg/kgBB dan 12

mg/kgBB serta dengan kelompok yang mendapat pioglitazon 3 mg/kgBB dan 6 mg/kgBB.

**Tabel 2. Kadar TGF- $\beta$ 1 Jaringan Aorta dengan Pemeriksaan ELISA**

No.	Kelompok	Kadar TGF- $\beta$ 1 (pg/mL) (Mean $\pm$ SEM)
1.	Kelompok 1	90,05 $\pm$ 4,28
2..	Kelompok 2	136,41 $\pm$ 6,19
3.	Kelompok 3	69, 96 $\pm$ 3,51
4.	Kelompok 4	43,97 $\pm$ 3, 25
5.	Kelompok 5	99,65 $\pm$ 4,12
6.	Kelompok 6	49,76 $\pm$ 4,34

Keterangan :

- Kelompok 1 : kelompok hewan coba yang tidak mendapat asupan natrium klorida, pioglitazon maupun telmisartan
- Kelompok 2 : kelompok hewan coba yang mendapat natrium klorida 8% dosis 2% berat badan hewan coba dan aquadest 5 mL
- Kelompok 3 : kelompok hewan coba yang mendapat natrium klorida 8% dosis 2% berat badan hewan coba dan telmisartan dosis 6 mg/kgBB
- Kelompok 4 : kelompok hewan coba yang mendapat natrium klorida 8% dosis 2% berat badan hewan coba dan telmisartan dosis 12 mg/kgBB
- Kelompok 5 : kelompok hewan coba yang mendapat natrium klorida 8% dosis 2% berat badan hewan coba dan pioglitazon dosis 3 mg/kgBB
- Kelompok 6 : kelompok hewan coba yang mendapat natrium klorida 8% dosis 2% berat badan hewan coba dan pioglitazon dosis 6 mg/kgBB

### Kadar IL-10 Jaringan Aorta Hewan Coba

Tabel 3 menunjukkan kadar IL-10 pada jaringan aorta hewan coba kelompok 1,2, 3, 4, 5 dan 6. Berdasarkan uji *one- way* ANOVA terdapat perbedaan yang bermakna antara kelompok 1,2,3,4,5, dan 6,  $p = 0,00$ . Selanjutnya, berdasarkan *pos hoc test* didapatkan adanya perbedaan yang bermakna antara kelompok 1 dan kelompok 2,  $p = 0,00$ .

Hasil ini menunjukkan bahwa terdapat perbedaan yang bermakna kadar IL-10 antara kelompok yang mendapat suplementasi natrium klorida 8% dengan kelompok yang tidak mendapat suplementasi natrium klorida 8%.

Berdasarkan *pos hoc test*, terdapat perbedaan yang bermakna antara kelompok 2 dengan kelompok 3, 4, 5, dan 6 masing-masing  $p=0,00$ . Hasil ini menunjukkan bahwa terdapat perbedaan yang bermakna kadar IL-10 antara kelompok yang tidak mendapat telmisartan ataupun pioglitazon dengan kelompok yang mendapat telmisartan dosis 6 mg/kgBB dan 12 mg/kgBB serta dengan kelompok yang mendapat pioglitazon 3 mg/kgBB dan 6 mg/kgBB.

**Tabel 3. Kadar IL-10 Jaringan Aorta dengan Pemeriksaan ELISA**

No.	Kelompok	Kadar IL-10 (pg/mL) (Mean $\pm$ SEM)
1.	Kelompok 1	60,05 $\pm$ 3,48
2..	Kelompok 2	116,41 $\pm$ 4,69
3.	Kelompok 3	49,96 $\pm$ 3,11
4.	Kelompok 4	23,97 $\pm$ 3,25
5.	Kelompok 5	49,65 $\pm$ 3,82
6.	Kelompok 6	29,76 $\pm$ 4,34

Keterangan :

- Kelompok 1: kelompok hewan coba yang tidak mendapat asupan natrium klorida, pioglitazon maupun telmisartan
- Kelompok 2: kelompok hewan coba yang mendapat natrium klorida 8% dosis 2% berat badan hewan coba dan aquadest 5 mL
- Kelompok 3: kelompok hewan coba yang mendapat natrium klorida 8% dosis 2% berat badan hewan coba dan telmisartan dosis 6 mg/kgBB
- Kelompok 4: kelompok hewan coba yang mendapat natrium klorida 8% dosis 2% berat badan hewan coba dan telmisartan dosis 12 mg/kgBB
- Kelompok 5: kelompok hewan coba yang mendapat natrium klorida 8% dosis 2% berat badan hewan coba dan pioglitazon dosis 3 mg/kgBB

- Kelompok 6: kelompok hewan coba yang mendapat natrium klorida 8% dosis 2% berat badan hewan coba dan pioglitazon dosis 6 mg/kgBB

#### 4. Pembahasan

Pemberian natrium klorida 8% berperan dalam menimbulkan respon inflamasi vaskular. Natrium klorida konsentrasi tinggi (NaCl 8%) akan mengaktifasi angiotensin II melalui jalur *aldosteron-endogenous oabain (EO)-angiotensin II*, selanjutnya NADPH oksidase teraktivasi.<sup>7</sup> Aktivasi NADPH oksidase akan mengaktifasi kaskade inflamasi sehingga dihasilkan *superoxide (Reactive Oxygen Species)*. ROS menyebabkan terjadinya rekrutmen dan aktivasi sel-sel fagosit, terutama makrofag. Aktivasi makrofag akan menyebabkan pengeluaran sitokin pro-inflamasi, seperti TNF  $\alpha$ , IL-6 dan IL-12 serta terjadi pengeluaran ROS (*Reactive Oxygen Species*). Sitokin pro-inflamasi akan menyebabkan teraktivasinya sel limfosit T helper (sel Th 1). Aktivasi Sel Th1 akan meningkatkan aktivitas makrofag sehingga terjadi pengeluaran ROS (*Reactive Oxygen Species*) yang lebih optimal. ROS (*Reactive Oxygen Species*) akan menyebabkan terjadinya inflamasi jaringan vaskular secara langsung.<sup>3</sup> Penelitian Shuangtao menunjukkan pengaruh suplementasi natrium klorida 8% dalam mengaktifasi produksi ROS pada jaringan vaskular tikus putih melalui aktivasi angiotensin II dan NADPH oksidase.<sup>4</sup> Selain mengaktifasi NADPH oksidase, angiotensin II juga berfungsi dalam regulasi tekanan darah. Angiotensin II akan menyebabkan peningkatan tekanan darah melalui jalur renin-angiotensin-aldosteron.<sup>8</sup> Penelitian Shuangtao menyatakan bahwa pemberian natrium klorida 8% berperan dalam menimbulkan respon inflamasi vaskular melalui aktivasi angiotensin II.

Pioglitazon merupakan golongan tiaolidindion (TZD) yang merupakan obat antidiabetik. Obat antidiabetik ini berkerja sebagai *full-agonis* dari PPAR (*Peroxisome Proliferator- Activated Reseptor*)  $\gamma$ , yang akan

berperan dalam mengurangi resistensi insulin pada jaringan perifer. Selain efek tersebut, PPAR  $\gamma$  berperan dalam metabolisme lipid serta berbagai aktivitas biologis lainnya. Sedangkan, Telmisartan merupakan obat antihipertensi golongan ARB (*Angiotensin I Receptor Blocker*) dan telah teridentifikasi sebagai *partial agonis* dari PPAR (*peroxisome proliferator activator receptor*)  $\gamma$ .<sup>9,10</sup> Aktivasi PPAR  $\gamma$  akan menyebabkan rekrutment *nuclear corepressor* (NCoR) sehingga akan terjadi inhibisi NF- $\kappa$ B dan inhibisi produksi sitokin pro inflamasi.<sup>11</sup> Penurunan sitokin pro inflamasi ini menyebabkan penurunan respon inflamasi sehingga terjadi pula penurunan produksi sitokin anti inflamasi dalam hal ini TGF- $\beta$ 1 dan IL-10.

## 5. Kesimpulan

Pioglitazon dan Telmisartan berpengaruh menurunkan kadar sitokin anti inflamasi TGF- $\beta$ 1 dan IL-10 pada jaringan aorta tikus putih seiring dengan peningkatan dosis.

## Ucapan Terima Kasih

Penelitian ini mendapat bantuan hibah penelitian HPEQ Unsri 2013. Ucapan terima kasih kepada Tri Yulianti, SKM atas bantuannya dalam proses pemeriksaan ELISA.

## Daftar Acuan

1. Tain YL, Baylis C. Dissecting the causes of oxidative stress in an in vivo model of hypertension. *Hypertension* 2006; 48:828–29.
2. Gokce, N., Keaney, J. F. J., Frei, B., Holbrook, M., Olesiak, M., Zachariah, B. J., Leeuwenburgh, C., Heinecke, J. W., & Vita, J. A. Longterm ascorbic acid administration reverses endothelial vasomotor dysfunction in patients with coronary artery disease. *Circulation* 1999; 99:3234- 40.
3. Wattanapitayakul, S. K., Weinstein, D. M., Holycross, B. J., & Bauer, J. A. Endothelial dysfunction and peroxynitrite formation are early events in angiotensin-induced cardiovascular disorders. *FASEB J* 2005;14: 271 - 8.
4. Ma, S., Ma, L., Yang, D., Luo, Z., Liu, D., Zhu, Z. Uncoupling protein 2 ablation exacerbates high-salt intake-induced vascular dysfunction. *American Journal of Hypertension* 2010;23(8): 822-8.
5. Ricote M, Li AC, Willson TM, Kelly CJ, Glass CK. The Peroxisome Proliferator-Activated Receptor-Gamma is a Negative Regulator of Macrophage Activation. *Nature* 2008; 391:79–82.
6. Yu, Henry C.M., Burrell, Louise M., Black, M. Jane, Wu, Leonard L., Dilley, Rodney J., Cooper, Mark E. Salt induces myocardial and renal fibrosis in normotensive and hypertensive rats. *Circulation*.2004; 98: 2621-8.
7. Leenen FH . The central role of the brain aldosterone-“ouabain” pathway in salt-sensitive hypertension. *Biochim Biophys Acta* 2010;1802: 1132–9.
8. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet* 2005;365: 217–23.
9. Benson SC, Pershadsingh HA, Ho CI, Chittiboyina A, Desai P, Pravenec M, Qi N, Wang J, Avery MA, Kurtz TW. Identification of telmisartan as a unique angiotensin II receptor antagonist with selective PPAR  $\gamma$  modulating activity. *Hypertension* 2004;43:993–1002.
10. Schupp M, Janke J, Clasen R, Unger T, Kintscher U. Angiotensin type 1 receptor blockers induce peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$  activity. *Circulation* 2004;109: 2054 –7.
11. Fan Y, Wang Y, Tang Z, Zhang H, Qin X, Zhu Y, Guan Y, Wang X, Staels B, Chien S, Wang N. Suppression of pro-inflammatory adhesion molecules by PPAR-delta in human vascular endothelial cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008; 28:315–21.