

PERAN *GROWTH HORMONE* TERHADAP METABOLISME LIPID

I Gusti Ayu Dewi Ratnayanti

Bagian Histologi Fakultas Kedokteran Universitas Udayana

ABSTRAK

Growth hormone (GH) merupakan salah satu hormon yang mengatur metabolisme tubuh, termasuk metabolisme lipid. *Growth hormone* dapat mengatur kadar lemak dalam jaringan dan profil lipid darah. *Growth hormone* mempengaruhi metabolisme lipid terutama melalui regulasinya terhadap sintesis, ekskresi, dan pemecahan internal lipid. Penelitian menunjukkan bahwa GH secara konsisten mampu menurunkan kadar kolesterol total dan LDL, sedangkan pengaruhnya terhadap trigliserida dan HDL menunjukkan hasil yang bervariasi. *Growth hormone* memicu lipolisis dengan merangsang aktivitas HSL dan LPL sehingga mempengaruhi kadar trigliserida dan simpanan lemak jaringan. Kadar kolesterol dan lipoprotein dikontrol dengan mengatur sintesis kolesterol dengan menurunkan aktivitas *HMGCoA reductase*. Ekskresi kolesterol melalui empedu juga ditingkatkan dengan merangsang aktivitas enzim *C7αOH*. Pemecahan VLDL dan LDL ditingkatkan dengan meningkatkan ekspresi reseptor LDL dan ApoE serta mempengaruhi modifikasi mRNA ApoB100. Aktivitas LPL yang meningkat juga merupakan faktor penting dalam metabolisme HDL. [MEDICINA. 2012;43:184-90].

Kata kunci : *growth hormone, metabolisme lipid*

THE ROLE OF *GROWTH HORMONE* IN LIPID METABOLISM

I Gusti Ayu Dewi Ratnayanti

Histology Department, Medical School, Udayana University

ABSTRACT

Growth hormone (GH) is one of the hormones that regulate metabolism, including lipid metabolism. GH can regulate the amount of fat in the tissue and also the level of lipid profile. Growth hormone affects the lipid in the tissue and blood by modulating the lipid metabolism, especially through the regulation of synthesis, excretion and breakdown of internal lipids. Research showed that GH could consistently lower the level of total cholesterol and LDL, whereas its effect on triglyceride and HDL level showed varying results. Growth hormone induces lipolysis by stimulating the activity of HSL and LPL and thereby influenced the triglyceride level and tissue fat storage. Cholesterol and lipoprotein levels are controlled by regulating the synthesis of cholesterol by lowering the activity of *HMGCoA reductase*. The excretion of cholesterol through the bile is also enhanced by stimulating the activity of enzymes *C7αOH*. The breakdown of VLDL and LDL are enhanced by increasing the expression of LDL receptor and ApoE as well as affecting the editing of mRNA ApoB100. Increase activity of LPL is also known to be the important factor in the HDL metabolism. [MEDICINA. 2012;43:184-90].

Keywords : *growth hormone, lipid metabolism*

PENDAHULUAN

Komposisi lemak serta kadar kolesterol dalam tubuh dipengaruhi oleh hormon. *Growth hormone* (GH) merupakan hormon pertumbuhan yang mengatur metabolisme berbagai substrat, termasuk lipid. Hormon ini diketahui memiliki efek lipolisis sehingga mampu mengatur kadar lipid yang beredar dalam darah maupun

yang tersimpan di jaringan.¹ Turunnya kadar GH dalam tubuh diketahui berhubungan dengan meningkatnya lemak tubuh, yang ditandai dengan terjadinya obesitas sentral. Gangguan kadar kolesterol tubuh yang sering terjadi pada usia tua juga dikaitkan dengan defisiensi hormon ini.² Selain itu, penggunaan GH dalam terapi anti-penuaan terbukti memberikan efek yang positif terhadap penurunan lemak

tubuh serta perbaikan kadar profil lipid darah.³ Karena adanya keterkaitan erat antara GH dan metabolisme lipid tersebut, maka perlu dibahas lebih lanjut mengenai mekanisme GH dalam mempengaruhi metabolisme lipid.

GROWTH HORMONE

Growth hormone adalah hormon polipeptida, terdiri

dari 191 asam amino dengan berat molekul 22 kDa yang disintesis oleh sel somatotrof di pituitari anterior. Hormon ini disekresikan secara pulsatil dengan rata-rata frekuensi 13 kali per hari. Puncaknya terjadi pada malam hari selama tidur pada fase gelombang lambat. Sekresi yang kurang menonjol juga terjadi beberapa jam setelah makan. Kadar serum normal harian umumnya kurang dari 10 ng/mL dan tertinggi pada masa pubertas. Kadar hormon ini rendah pada masa anak-anak dan menurun pada usia lanjut.^{2,4} Sekresi yang pulsatil menyebabkan pemeriksaan kadar hormon ini dilakukan melalui *dynamic test* dengan insulin, arginin, levodopa, *growth hormone releasing hormone* (GHRH), glukagon, dan klonidin. Selain itu pemeriksaan juga dapat dilakukan secara serial selama 24 jam.⁵

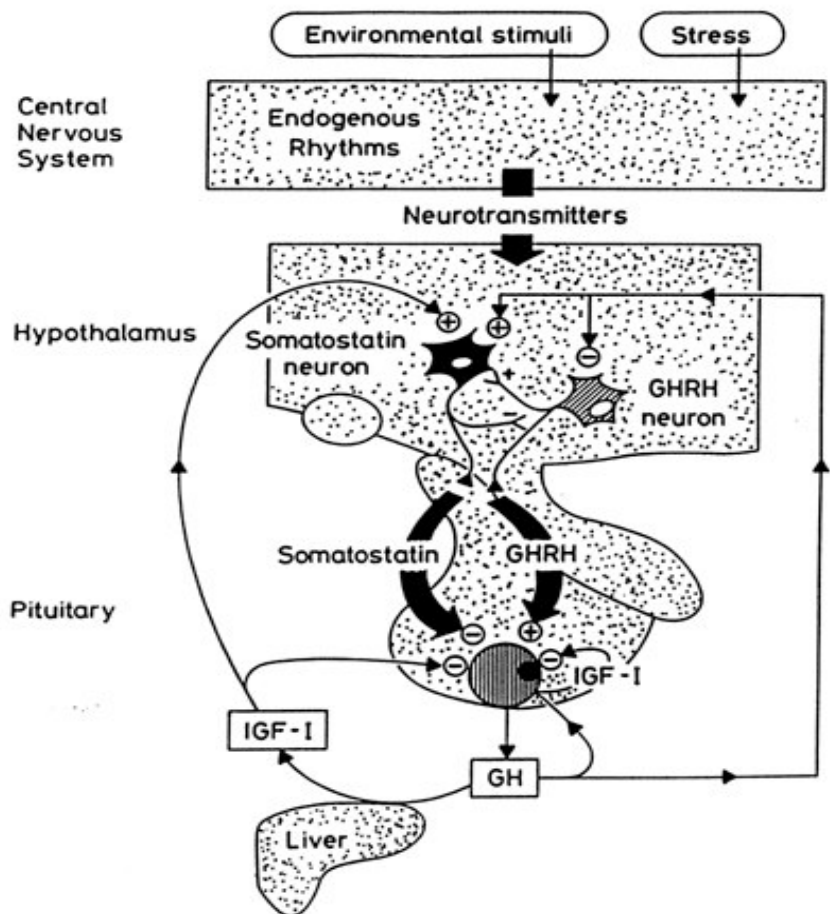
Sekresi GH diatur secara sentral oleh hormon hipotalamus, yaitu GHRH dan somatostatin. *Growth hormone releasing hormone* berfungsi untuk merangsang produksi GH sedangkan somatostatin menghambat sekresi GH. Pelepasan GH juga diregulasi oleh respon neurohormonal. Rangsangan kolinergik meningkatkan sekresi GH dengan menghambat pelepasan somatostatin, sedangkan rangsang β -adrenergik memiliki efek yang berlawanan. Respon perifer juga mempengaruhi sekresi GH. Ini dapat terjadi melalui somatostatin yang juga diproduksi pada jaringan lain atau hormon *ghrelin* yang diproduksi di lambung. *Ghrelin* dapat memicu sel somatotrof untuk memproduksi GH. Hormon-hormon lain yang

dapat mempengaruhi GH adalah kortisol, *thyroid releasing hormone* (TRH), leptin, seks steroid, dan hormon tiroid. Kortisol dan TRH dapat menghambat sekresi GH sedangkan hormon tiroid dan seks steroid memicu pelepasan GH. Keadaan-keadaan seperti aktivitas fisik, starvasi, anoreksia, stres dan jumlah jam tidur dapat menstimulasi sekresi GH. Sedangkan depresi, hiperglikemia, dan obesitas menurunkan GH basal, tetapi menstimulasi sekresi GH.^{1,4,6}

Growth hormone sendiri menghambat pelepasannya melalui mekanisme umpan balik. Hal ini terjadi melalui beberapa jalur yang diperankan oleh GH maupun *Insulin like growth factor* (IGF-1). Sel somatotrof dapat dihambat

secara langsung melalui rangsangan produksi IGF-1 lokal maupun melalui hambatan pada GHRH dan stimulasi somatostatin oleh GH. Mekanisme lainnya adalah melalui IGF-1 yang sebagian besar diproduksi di hati akibat rangsangan GH. *Insulin like growth factor* tersebut dapat menghambat sintesis GHRH dan merangsang sintesis somatostatin.^{4,7} Mekanisme kontrol sekresi GH dapat dilihat pada **Gambar 1**.

Pengaruh GH terhadap proses fisiologi tubuh sangat kompleks. *Growth hormone* adalah komponen pokok yang mengontrol sebagian dari proses fisiologis kompleks yaitu pertumbuhan dan metabolisme karbohidrat, protein, dan lemak.¹ Ada dua mekanisme



Gambar 1. Mekanisme kontrol sekresi *growth hormone*.⁴

GH dalam bekerja, yaitu secara langsung dan tidak langsung:

1. Secara langsung
Secara langsung GH menyebabkan lipolisis, meningkatkan transportasi asam amino ke jaringan, sintesis protein dan glukosa di hati serta beberapa efek langsung pada pertumbuhan tulang rawan.⁷
2. Secara tidak langsung
Secara tidak langsung GH bekerja melalui IGF-1 yang dihasilkan oleh berbagai jaringan sebagai respon terhadap GH. IGF-1 dalam sirkulasi terikat pada *6 specific binding protein* dalam beberapa kombinasi. *IGF-binding protein* (IGFBP) yang utama adalah IGFBP-3 yang merupakan 95 % dari semua *binding protein*. Jaringan yang memproduksi IGF-1 antara lain hati, otot, tulang, tulang rawan, ginjal dan kulit. Sebagian besar IGF-1 yang dilepas disirkulasi berasal dari hati.²

PENGARUH *GROWTH HORMONE* TERHADAP METABOLISME LIPID

Growth hormone merupakan hormon pertumbuhan yang penting dalam metabolisme karbohidrat, protein, dan lemak. Pada beberapa kasus efek langsung GH terlihat jelas, tetapi lebih banyak terlihat efek langsung dan tak langsung terjadi secara bersamaan.¹ Efek GH terhadap substrat metabolisme ditujukan untuk konservasi protein tubuh. Pada keadaan

kelebihan energi, GH akan meningkatkan retensi nitrogen, sedangkan pada kelaparan GH memobilisasi energi dari lemak.⁸ Asam lemak bebas, gliserol dan keton meningkat setelah sekresi pulsatil atau pemberian GH yang bertahan hingga 2-8 jam setelahnya. Hal ini menunjukkan adanya lipolisis yang diinduksi oleh GH. Oleh karena itu GH dapat mencegah penimbunan lemak di jaringan, sehingga turut pula mempengaruhi komposisi lemak tubuh disamping efek pertumbuhannya pada otot dan tulang.^{7,8}

Trigliserida

Perubahan utilisasi dari karbohidrat menjadi lemak oleh GH menjadi energi diduga terjadi akibat rangsangan pemecahan trigliserida dan proses oksidasi lemak dari jaringan. *Growth hormone* dikatakan mampu menurunkan kadar trigliserida plasma secara efektif.⁹⁻¹¹ Mekanisme penurunan trigliserida ini disebabkan oleh meningkatnya pemecahan trigliserida pada jaringan dan penurunan biosintesis trigliserida pada hati akibat menurunnya pasokan asam lemak bebas.¹⁰ Pada tikus dan manusia, GH diketahui meningkatkan aktivitas *hormone sensitive lipase* (HSL) yang dapat memecah trigliserida menjadi asam lemak bebas di jaringan lemak.⁸ *Growth hormone* juga meningkatkan aktivitas lipoprotein lipase (LPL) pada jaringan otot dan jantung pada tikus.¹⁰ Lipoprotein lipase tersebut dapat memecah trigliserida menjadi asam lemak bebas dari lipoprotein untuk kemudian diabsorpsi melalui *complex differentiation 36* (CD36) oleh sel.¹²

Penelitian lain menemukan hal yang sebaliknya. Pemberian GH pada tikus ditemukan meningkatkan kadar trigliserida. Observasi peningkatan ekspresi *sterol regulatory element-binding protein 1c* (SREBP-1c) mengindikasikan terjadi peningkatan sintesis trigliserida di hati.¹³ Efek lipogenesis tersebut bersifat akut dan sementara karena diimbangi oleh peningkatan pemecahan trigliserida akibat rangsangan terhadap aktivitas LPL dan mobilisasi asam lemak bebas ke jaringan lain. Pada manusia hal ini membutuhkan penelitian lebih lanjut. Penelitian pada manusia mendapatkan hasil yang tidak bermakna atau bahkan meningkat akan pengaruh GH terhadap trigliserida.¹⁴⁻¹⁶ Hal ini disebabkan oleh perbedaan pengaruh GH terhadap aktivitas LPL pada manusia. Pada manusia GH menghambat LPL pada lemak putih⁸ dan tidak memiliki pengaruh terhadap aktivitas LPL pada jaringan otot,¹⁴ sedangkan pengaruh GH terhadap LPL pada jaringan lain belum diketahui. Tidak adanya pengaruh GH terhadap aktivitas LPL ini pula maka pada manusia terjadi peningkatan pasokan asam lemak bebas ke hati.⁸

Kolesterol dan Lipoprotein

Kadar kolesterol tubuh juga dipengaruhi oleh GH. Pada tikus normal diketahui pemberian GH 1 mg/kg/hari selama 6 hari menurunkan kadar *Low Density Lipoprotein* (LDL) dan *High Density Lipoprotein* (HDL) begitu pula pada mencit dengan defisiensi reseptor LDL.⁹ Sedangkan pada tikus dengan defisiensi GH terjadi peningkatan kadar

HDL, apolipoprotein (Apo) E dan ApoB serta penurunan LDL setelah terapi GH.^{11,13} Sebaliknya kadar GH yang meningkat dalam waktu lama menurunkan kadar trigliserida, asam lemak bebas dan *Very Low Density Lipoprotein* (VLDL) tetapi menaikkan kadar LDL dan HDL.¹⁰

Penelitian pada manusia menunjukkan hasil sesuai dengan penelitian di atas. *The KIMS study (The Pharmacia International Metabolic Surveillance Study)*, penelitian kohort tanpa kontrol, pada 2589 penderita defisiensi GH menunjukkan bahwa terapi sulih GH pada orang dewasa menurunkan kolesterol total, LDL dan HDL.^{16,17} Penelitian *randomized, double-blind dan placebo controled* dengan waktu yang lebih singkat dan sampel yang lebih sedikit menunjukkan hasil yang konsisten hanya terhadap kolesterol total dan LDL.^{18,19}

Perbedaan efek pemberian GH terhadap kolesterol HDL pada binatang juga diobservasi pada penelitian manusia. Beberapa penelitian baik jangka pendek maupun panjang menemukan pemberian GH meningkatkan kadar HDL,^{20,21} sedangkan lainnya menunjukkan efek yang tidak signifikan^{15,17,18} atau bahkan menurun.^{16,19} Kolesterol HDL ditemukan meningkat pada pemakaian GH jangka pendek, tetapi setelah 12 bulan kadar HDL lebih rendah daripada awal penelitian.¹⁹ Tampaknya selain dipengaruhi oleh dosis, umur subjek, dan kadar profil lipid, efek GH terhadap kolesterol juga dipengaruhi oleh jangka waktu pemberiannya.^{11,13}

Mekanisme penurunan

kolesterol oleh GH pada tikus dislipidemia terjadi melalui peningkatan ekskresi kolesterol empedu akibat peningkatan aktivitas enzim *Cholesterol-7 α -hydroxylase* (C7 α OH).¹³ Peningkatan ini akan berdampak pada peningkatan jumlah reseptor LDL dan penurunan aktivitas enzim *3-hydroxy methylglutaryl Coenzyme A (HMG-CoA) reductase* sehingga sintesis kolesterol hati menurun.¹⁶ Walaupun hasil penelitian pada manusia konsisten mendukung hasil penelitian ini, tetapi mungkin melalui mekanisme yang berbeda, sebab tidak ditemukan adanya peningkatan aktivitas enzim C7 α OH.¹⁵ Penurunan kolesterol pada manusia kemungkinan disebabkan oleh pengaruh langsung GH terhadap ekspresi reseptor LDL, modifikasi ApoB dan sekresi ApoE. Komposisi VLDL dan LDL yang berubah dapat memacu pemecahan LDL oleh hati melalui reseptor LDL. Mekanisme tersebut memungkinkan GH menurunkan jumlah VLDL dan LDL walaupun sekresi VLDL meningkat.^{13,15,16}

Peningkatan kadar HDL plasma berhubungan dengan peningkatan aktivitas LPL oleh GH.¹⁰ Lipolisis kilomikron dan VLDL oleh LPL menyediakan partikel sisa yang akan diubah menjadi HDL.¹² Partikel ini selanjutnya membentuk HDL bersama-sama dengan Apo A-I yang disekresikan hati dengan bantuan *ATP-binding cassette protein-A1(ABC-A1)*, protein transfer lipid, serta *Lecithin cholesterol acyl transferase* (LCAT).^{22,23} Selain itu adanya peningkatan sekresi ApoE dan ekspresi reseptor LDL oleh pemberian GH memungkinkan

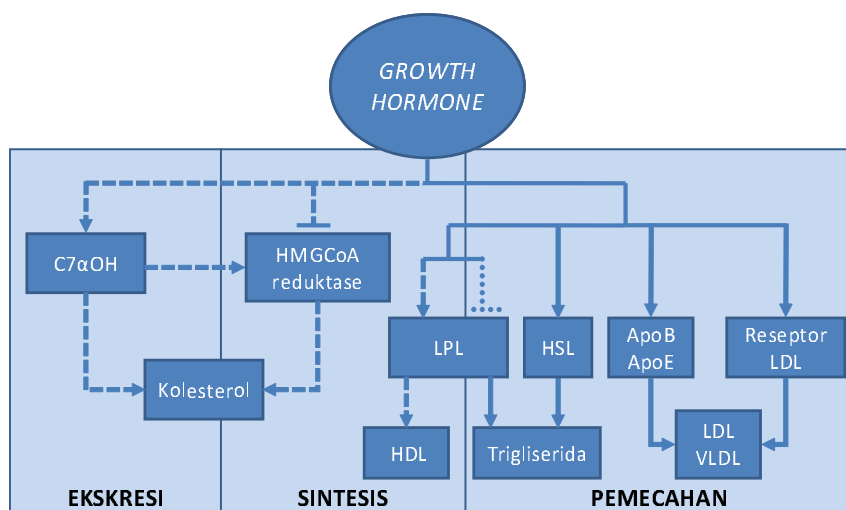
efisiensi ambilan partikel sisa ini oleh reseptor LDL hati.^{13,15,16} *Growth hormone* diketahui juga menurunkan *cholesteryl ester transfer protein* (CETP) yang berfungsi memindahkan *cholesteryl ester* dari HDL ke lipoprotein kaya trigliserida, sehingga bila kadarnya turun, kadar HDL akan meningkat.²⁴

Hal tersebut dikontradiksi oleh pengaruh GH terhadap lipase hati. Lipase hati merupakan enzim yang dapat menghidrolisis trigliserida dan fosfolipid pada IDL dan HDL serta dapat berperan sebagai ligand bagi reseptornya. Lipase hati dapat mengubah kolesterol HDL2 menjadi HDL3 yang kurang antiaterogenik. Peningkatan enzim ini menyebabkan penurunan kadar HDL plasma.²⁵ GH diketahui dapat meningkatkan aktivitas lipase hati.²⁶ Hal ini mungkin menyebabkan hanya terjadi peningkatan HDL yang minimal oleh GH dan karena itu pula pada beberapa penelitian lain ditemukan kadar HDL yang menurun setelah pemberian GH.^{9,11} Penelitian lebih lanjut perlu dilakukan untuk mengetahui pengaruh GH terhadap enzim ini, sebab, pada penelitian lain juga menemukan bahwa pada mencit transgenik dengan GH berlebih diketahui terjadi penurunan lipase hati.²⁷

Pada manusia pengaruh GH terhadap kadar HDL plasma memang belum dapat disimpulkan. Hal ini disebabkan oleh ekspresi LPL yang berbeda antara tikus dan manusia. Seperti yang telah disebutkan di atas ekspresi LPL pada jaringan lemak dan otot pada manusia diketahui terhambat dan tidak berubah setelah pemberian GH.^{8,14} Pemberian GH jangka

panjang lama-kelamaan juga menurunkan kadar kolesterol dan sintesis kolesterol hati yang juga akan mempengaruhi jumlah HDL yang terbentuk. Selain itu diketahui bahwa variasi genetik CETP juga mempengaruhi respon seseorang terhadap terapi GH.²⁴ Secara skematis pengaruh GH terhadap metabolisme lipid dapat dilihat pada **Gambar 2**.

C7 α OH: *cholesterol-*



Gambar 2. Pengaruh *growth hormone* terhadap metabolisme lipid.

7 α -hidroxylase, HMGCoA: 3-hydroxy methylglutaryl Coenzyme A, LPL: lipoprotein lipase, HSL: *hormone sensitive lipase*, VLDL: *very low density lipoprotein*, LDL: *low density lipoprotein*, HDL: *high density lipoprotein*. : diobservasi pada binatang dan manusia. : hanya pada binatang, : hanya pada manusia.

RINGKASAN

Growth hormone adalah hormon polipeptida, terdiri dari 191 asam amino dengan berat molekul 22 kDa yang disintesis oleh sel somatotrof di pituitari anterior. Sekresi GH diatur secara sentral oleh hormon hipotalamus, yaitu GHRH dan

somatostatin. GHRH berfungsi untuk merangsang produksi GH sedangkan somatostatin menghambat sekresi GH. Pelepasan GH juga diregulasi oleh respon neurohormonal serta keadaan-keadaan seperti aktivitas fisik, starvasi, anoreksia, stres dan jumlah jam tidur dapat menstimulasi sekresi GH. *Growth hormone* sendiri dihambat pelepasannya

melalui mekanisme umpan balik. Hal ini terjadi melalui beberapa jalur yang diperankan oleh GH maupun IGF-1. Pengaruh GH terhadap proses fisiologi tubuh sangat kompleks. *Growth hormone* adalah komponen pokok yang mengontrol sebagian dari proses fisiologis kompleks yaitu pertumbuhan dan metabolisme karbohidrat, protein, dan lemak baik secara langsung maupun tidak langsung.

Pengaruh GH terhadap metabolisme lipid terjadi melalui regulasinya terhadap sintesis, ekskresi dan pemecahan lipid internal. Pengaruh GH diketahui konsisten menurunkan kadar kolesterol total tubuh dan

LDL, tetapi pengaruhnya terhadap trigliserida dan HDL bervariasi. Efek dari GH tersebut dipengaruhi oleh dosis, keadaan defisiensi GH, keadaan profil lipid subjek, dan jangka waktu pemberian GH. *Growth hormone* mempengaruhi sintesis trigliserida dan pemecahannya melalui peningkatan aktivitas HSL dan LPL. Sedangkan pengaruhnya terhadap kolesterol dan lipoprotein terjadi akibat rangsangan terhadap enzim C7 α OH serta pengaruhnya terhadap aktivitas HMGCoA *reductase*. Selain itu GH juga meningkatkan ekspresi reseptor LDL dan ApoE serta mempengaruhi modifikasi mRNA ApoB100. Hal ini dapat meningkatkan pemecahan LDL dan VLDL oleh hati. Pengaruhnya terhadap LPL juga memiliki kontribusi dalam meningkatkan kadar HDL, disamping pengaruhnya pada CETP.

DAFTAR PUSTAKA

1. Jørgensen JO, Moller N, Christiansen JS. Normal Physiology of Growth Hormone in Adults. 2010 [diakses 11 Januari 2011]. Diunduh dari: URL: <http://www.endotext.org/neuroendo/neuroendo5c/neuroendoframe5c.htm>.
2. Pangkahila W. Anti Aging Medicine: Memperlambat Penuaan Meningkatkan Kualitas Hidup. Jakarta: Kompas; 2007.
3. Goldmann R, Klatz R. Anti Aging Revolution. Edisi ke-3. California: Basic Health Publisher Inc.; 2003.
4. Jørgensen JOL, Hansen TK, Moller N, Christiansen,

- JS. Normal Physiology of Growth Hormone in Adults [diakses 2011 25 November]. Diunduh dari: <http://www.endotext.org/neuroendo/neuroendo5c/neuroendoframe5c.htm>. 2010.
5. Eleдрisi MS. Growth Hormone Deficiency [diakses 12 Januari 2011]. Diunduh dari: URL:<http://emedicine.medscape.com/article/120767-overview>. 2008.
 6. Fanciulli G, Delitala A, Delitala G. Growth hormone, Menopause and Ageing: No Definite Evidence for 'Rejuvenation' with Growth Hormone. *Hum Reprod.* 2009;15(3):341–58.
 7. Gardner DG, Shoback D. Greenspan's Basic and Clinical Endocrinology. Edisi ke-8. San Fransisco: The Mc Graw-Hill Company; 2007.
 8. Møller N, Jørgensen JOL. Effects of Growth Hormone on Glucose, Lipid, and Protein Metabolism in Human Subjects. *Endocr Rev.* 2009;30(2):152–77.
 9. Rudling M, Angelin B. Growth hormone reduces plasma cholesterol in LDL receptor-deficient mice. *FASEB J.* 2001;15:1350–6.
 10. Frick F, Bohlooly-Y M, Lindén D, Olsson B, Törnell J, Edén S, dkk. Long-term growth hormone excess induces marked alterations in lipoprotein metabolism in mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2001;281:1230-9.
 11. Ratnayanti IGAD. Growth Hormone Memperbaiki Profil Lipid dan Menurunkan Kadar Malondyaldehyde (MDA) Tikus Jantan yang Dislipidemia [tesis]. Universitas Udayana. 2011.
 12. Goldberg IJ, Eckel RH, Abumrad NA. Regulation of fatty acid uptake into tissues: lipoprotein lipase and CD36-mediated pathways. *J Lipid Res.* 2009;50:S86–S90.
 13. Frick F, Lindén D, Améen C, Edén S, Mode A, Oscarsson J. Interaction between growth hormone and insulin in the regulation of lipoprotein metabolism in the rat. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2002;283:1023-31.
 14. Krag MB, Gormsen LC, Zeng KG, Christiansen JS, Jensen MD, Nielsen S, dkk. Growth hormone-induced insulin resistance is associated with increased intramyocellular triglyceride content but unaltered VLDL-triglyceride kinetics. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2007;292:E920–E7.
 15. Lind S, Rudling M, Ericsson S, Olivecrona H, Eriksson M, Borgström B, dkk. Growth Hormone Induces Low-Density Lipoprotein Clearance but not Bile Acid Synthesis in Humans. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004;24:349-56.
 16. Verhelst J, Abs R. Cardiovascular risk factors in hypopituitary GH-deficient adults. *Eur J Endocrinol.* 2009;161:S41–S9.
 17. Abs R, Feldt-Rasmussen U, Mattsson AF, Monson JP, Bengtsson B, Goth M, dkk. Determinants of cardiovascular risk in 2589 hypopituitary GH-deficient adults – a KIMS database analysis. *Eur J Endocrinol.* 2006;155:79–90.
 18. Maison P, Griffin S, Nicoue-Beglah M, Haddad N, Balkau B, Chanson P. Impact Of Growth Hormone (GH) Treatment On Cardiovascular Risk Factors In Gh-Deficient Adults: A Metaanalysis Of Blinded, Randomized, Placebo-Controlled Trials. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:2192–9.
 19. Oliveira JLM, Aguiar-Oliveira MH, D'Oliveira Jr. A, Pereira RMC, Oliveira CRP, Farias CT, dkk. Congenital Growth Hormone (GH) Deficiency and Atherosclerosis: Effects of GH Replacement in GH-Naive Adults. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:4664–70.
 20. Van der Klaauw A, Biermasz NR, Feskens EJM, Bos MB, Smit JWA, Roelfsema F, dkk. Clinical Study The prevalence of the metabolic syndrome is increased in patients with GH deficiency, irrespective of long-term substitution with recombinant human GH. *Eur J Endocrinol.* 2007;156:455–62.
 21. Colao A, Di Somma C, Rota F, Pivonello R, Savanelli MC, Spiezia S,

- dkk. Short-Term Effects of Growth Hormone (GH) Treatment or Deprivation on Cardiovascular Risk Parameters and Intima-Media Thickness at Carotid Arteries in Patients with Severe. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:2056–62.
22. Haemmerle G, Zimmermann R, Strauss JG, Kratky D, Rieder M, Knipping G, dkk. Hormone-sensitive Lipase Deficiency in Mice Changes the Plasma Lipid Profile by Affecting the Tissue-specific Expression Pattern of Lipoprotein Lipase in Adipose Tissue and Muscle. *J Biol. Chem.* 2002;277(15):12946–52.
23. Wang H, Eckel RH. Lipoprotein lipase: from gene to obesity. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2009;297:E271–E88.
24. Dullaart RPF, van den Berg G, van der Knaap A, Dijck-Brouwer J, Dallinga-Thie GM, Zellissen PM, dkk. HDL cholesterol response to GH replacement is associated with common cholesteryl ester transfer protein gene variation (K629COA) and modified by glucocorticoid treatment. *Eur J Endocrinol.* 2010;162:227–34.
25. Carr MC, Brunzell JD, Deeb SS. Ethnic differences in hepatic lipase and HDL in Japanese, Black, and White Americans: role of central obesity and LIPC polymorphisms. *J. Lipid Res.* 2004;45:466–73.
26. Vijayakumar A, Novosyadlyy R, Yingjie W, Yakar S, LeRoith D. Biological Effects of Growth Hormone on Carbohydrate and Lipid Metabolism. *Growth Horm IGF Res.* 2010;20(1):1.
27. Olsson B, Bohlooly-Y M, Brusehed O, Isaksson OGP, Ahren B, Olofsson SE, dkk. Bovine growth hormone-transgenic mice have major alterations in hepatic expression of metabolic genes. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2003;285: E504-E11.