

## מסמך עמדה של הפורום הישראלי לחסר הורמון גדילה במבוגרים\*:

הגדרת התסמונת, אבחנתה והטיפול בה

\* מטעם האגודה הישראלית לאנדוקרינולוגיה

### ועדת כתיבה

פרופ' נפתלי שטרן – יו"ר  
ד"ר צופיה איש-שלום  
פרופ' בנימין גלזר  
ד"ר יונה גרינמן  
ד"ר אילן שמעון

### רשימת הכותבים

ד"ר צופיה איש-שלום	ד"ר ענת יפה
פרופ' דוד גרוס	פרופ' צבי צדיק
ד"ר יונה גרינמן	פרופ' משה פיליפ
ד"ר גבריאל דיקשטיין	פרופ' נפתלי שטרן
ד"ר אילן שמעון	

### חברי הפורום הישראלי להורמון גדילה בגיל המבוגר

ד"ר צופיה איש שלום	ד"ר גבי סולומון
ד"ר הדסה גוטמן	ד"ר רבקה פולק
פרופ' בנימין גלזר	פרופ' משה פיליפ
פרופ' דוד גרוס	פרופ' צבי צדיק
ד"ר יונה גרינמן	ד"ר נחמה צוקרמן-לוי
ד"ר גבריאל דיקשטיין	ד"ר רפאל קוסלובסקי
פרופ' זאב הוכברג	פרופ' אדי קרניאלי
ד"ר ענת יפה	פרופ' אברהם קרסיק
פרופ' רפאל לובושיצבקי	פרופ' נפתלי שטרן
ד"ר ליאורה לזר	ד"ר אילן שמעון
ד"ר רוזאני נס	פרופ' מנחם שפירא

## תוכן העניינים

### א. מבוא

### ב. חסר הורמון גדילה במבוגרים כתסמונת קלינית: השפעתה על תחלואה, תמותה ואיכות החיים

### ג. פירוט התסמונת של חסר הורמון גדילה במבוגרים :

- ג.1. חסר הורמון גדילה, מבנה הגוף ושומני הדם
- ג.2. חסר הורמון גדילה ומערכת הלב וכלי הדם
- ג.3. חסר הורמון גדילה: רקמת העצם והשריר
- ג.4. חסר הורמון גדילה: איכות החיים
- ג.5. השפעת הפסקת טיפול בהורמון גדילה במטופלים עם חסר הורמון גדילה הידוע מגיל הילדות או מגיל ההתבגרות

### ד. אבחנה מעבדתית של חסר בהורמון גדילה במבוגרים

### ה. המלצות לטיפול בהורמון הגדילה במבוגר: במי יש לטפל וכיצד מטפלים

### ו. הטיפול בהורמון גדילה בתקופת המעבר (Transition) מגיל ההתבגרות לגיל המבוגר

### ז. הבטיחות של טיפול תחליפי בהורמון גדילה במבוגרים

## א. מבוא

חסר הורמון גדילה במבוגר מהווה תסמונת קלינית מוגדרת, המתאפיינת בפגיעה באיכות החיים ובמגוון הפרעות מטבוליות הכולל עליה במסת השומן (ובעיקר במסת השומן הבטנית), ירידה במסת השריר ובמסת העצם, תנגודת לאינסולין עד כדי אי-סבילות לסוכר, הפרעה בפיברינוליזה, דיסליפידמיה ותהליך טרשתי מואץ. על אף ההכרה הגוברת בקיומה של תסמונת חסר הורמון גדילה, הטיפול התחליפי בהורמון הגדילה לא זכה עד כה ליישום נרחב. למרות זמינות הטיפול וההתעניינות הציבורית הרבה בו, אנו עומדים בפני קשיים ממשיים בתהליך קבלת ההחלטות האבחוניות והטיפוליות במבוגר עם חסר הורמון גדילה. עצם האבחון של חסר הורמון גדילה אינו פשוט במבוגר שכבר השלים את תהליך גדילתו. איתור החולים שסיכוייהם להנות מהטיפול הנאה בריאותית משמעותית סבוך לא פחות, מה עוד שאין הסכמה בינלאומית כללית באשר למשך הטיפול ולפרמטרים שבהם יש להשתמש על מנת להעריך מחדש את הצורך בהמשך טיפול לטווח הארוך. על קשיים ניכרים אלה מעיבים עוד יותר מחירו הגבוה של הטיפול וממילא, הצורך לאזן בין מחויבותנו המקצועית והאתית לבריאות הלוקים בחסר הורמון גדילה לבין אחריותנו הציבורית להשפיע באופן מאוזן על דרך ניצולם של המשאבים המוקצים להוצאה לבריאות בכלל. מטעמים אלו מצאנו לנכון לגבש את מסמך העמדה המקצועי הנוכחי העוסק בהגדרת התסמונת הקלינית של חסר הורמון גדילה במבוגר, בדרכים לאבחנתה ובהמלצות קונקרטיות באשר לבחירה נכונה של המטופלים ולדרכי הטיפול והמעקב אחריהם.

## ב. חסר הורמון גדילה במבוגרים כתסמונת קלינית: השפעתה על תחלואה,

### תמותה ואיכות החיים

#### 1. אוכלוסיות החולים המבוגרים שאצלן חסר הורמון גדילה מהווה תסמונת מוכרת ומוגדרת הן:

- חולים עם מחלה הפותלמית-היפופיזרית
- חולים שקבלו טפול קרינתי לראש
- בוגרים שסבלו בילדותם מחסר בהורמון גדילה

#### 2. מאפייניו הקליניים העקריים של חסר בהורמון גדילה במבוגרים הם:

שינויים במבנה הגוף (עודף ברקמת שומן והשמנה מרכזית, ירידה במסת שרירי הגוף, הפחתת מסת העצם, ירידה בנפח הנוזלים החוץ-תאיים), הפרעות מטבוליות (היפרליפידמיה, תנגודת לאינסולין, הפחתת הקצב המטבולי, ירידה בכח השרירים וביכולת הפיזית, חולשה, ירידה בתפקוד שריר הלב, טרשת מואצת), וירידה תפקודית ורגשית-חברתית (ירידה באיכות החיים, בחיוניות, תחושת בריאות ירודה, התפתחות דכאון, לביליות נפשית, דאגנות יתר, בדוד חברתי). ככלל, הסימפטומים והסימנים הקשורים לחסר הורמון הגדילה בולטים ככל שהחסר חמור יותר.

## ג. פירוט התסמונת של חסר הורמון גדילה במבוגרים

### 1.1. חסר הורמון גדילה, מבנה הגוף ושומני הדם

#### חסר הורמון גדילה והשמנת יתר מרכזית:

חולים עם פנהיפופיטואיטריזם לוקים לעתים קרובות בהשמנת יתר מרכזית, נוטים יותר לפתח טרשת עורקים ונמצאים, לפיכך, בסיכון מוגבר לארועים קרדיוואסקולריים. נראה שלחסר הורמון גדילה יש תפקיד בפתוגנזה של ההשמנה המרכזית בחולים אלה, מכיוון שהשיפור הבולט ביותר בהרכב הגוף (Body Composition) לאחר טיפול בהורמון גדילה נצפה דווקא במבוגרים היפופיטואיטריים. מחקרים רבים הראו, בטכניקות שונות, שמסת הגוף הרזה, זו המבטאת בעיקר מסת שריר ועצם (lean body mass) ירודה ומסת השומן מוגברת במבוגרים חסרי הורמון גדילה בהשוואה לאלו שהפרשת הורמון הגדילה תקינה אצלם. במטופלים בהורמון גדילה, מידת העלייה שהושגה במסת הגוף הרזה הנה 2-5 ק"ג והירידה במסת השומן הייתה בטווח של 1.5-5.7 ק"ג. רוב העבודות בנושא זה התבססו על מספר חולים מצומצם ותחום המינון של הורמון הגדילה שניתן היה רחב (10-26mcg/kg/day). יש לציין שמינון בטווח זה משיג רמת תקינה של הורמון גדילה בדם (מתוקנת לגיל). לאחר הפסקתו של הטיפול בהורמון גדילה השינויים שהושרו במסת הגוף נמצאו הפיכים.

#### חסר הורמון גדילה ורמת ליפידים:

בחולים עם חסר הורמון גדילה רמת ה-LDL c בנסיוב גבוהה בהשוואה לפרטים נורמליים. רמת ה-HDLc הנמדדת בחולים אלה משתנה. נראה שהטיפול ב הורמון גדילה עשוי להשפיע לטובה על רמת הכולסטרול הכללי, LDL c ו-HDLc, אך העדות לכך אינה אחידה: בעוד חלק ניכר מהמחקרים מצביעים על השגת ירידה ברמת LDL c (5-15%), במחקרים אחרים לא נמצא כל שינוי. בדומה לכך, יש מחקרים המצביעים על עליה קלה ב-HDLc (8-15%) ולעומתם אחרים אינם מדגימים כל שינוי.

לסיכום, טיפול בחולים עם חסר הורמון גורם לעליה במסת הגוף הרזה וירידה במסת השומן. המידע לגבי השפעת הטיפול על רמת הליפידים בדם אינו חד-משמעי. עדיין לא ברור אם טיפול ממושך בהורמון גדילה בפרטים חסרי הורמון גדילה יביא להפחתת הסיכון למחלות קרדיוואסקולריות. מאידך, ההפרעות המטבוליות הללו מגיבות –לפחות באופן חלקי- לטיפול באמצעים זמינים אחרים כגון דיאטה, פעילות גופנית, תרופות מורידות LDL c וטסטוסטרון (בחולים עם פנהיפופיטואיטריזם).

## 2.ג. חסר הורמון גדילה ומערכת הלב וכלי הדם

### חסר הורמון גדילה ותחלואה ותמותה ממחלות לב וכלי דם

האפשרות כי חסר הורמון גדילה במבוגר כרוך בתמותת יתר, בעיקר על רקע קרדיו-צרברו-וואסקולרי, הוצעה לראשונה בעקבות מספר מחקרים פרוספקטיביים שדיווחו על תמותת יתר בקרב חולים היפופיטואיטריים. מכיוון שחולים אלה מקבלים בד"כ טיפול תחליפי בחסרים ההורמונליים שלהם, למעט הורמון גדילה, הועלתה האפשרות כי חסר הורמון גדילה קשור לנטייה התחלואית המוגברת באוכלוסיה זו. כך, למשל, נמצא כי בין 863 חולים עם מחלות פיטואיטריות ביפן, שיעור אוטם שריר הלב והתסמונת האנגיוטית היה גבוה יותר בחולים שסבלו גם מחסר בהורמון הגדילה. בקבוצה קטנה של חולי גמדות מורשת Hereditary Dwarfism) הנובעת מחסר הורמון גדילה, נמצא שתוחלת החיים של הנגועים במחלה היה קצר ב-19-36 שנים מאשר בקרובי משפחתם הבריאים, אף כי פיזור סיבות המוות היתה דומה. כנגד הקשר הפוטנציאלי בין חסר הורמון גדילה לבין תמותת יתר בולט דיווח יחיד שעל פיו בחולים היפופיטואיטריים התמותה הוואסקולרית דווקא נמוכה מהצפוי. באנליזה של קבוצת חולים היפופיטואיטריים גדולה אחרת מאנגליה לא נמצא קשר בין תמותת היתר של חולים היפופיטואיטריים לחסר הורמון גדילה אלא דווקא לחסר בלתי מטופל של הציר הגונדלי, כמו גם לגיל החולה ולאבחנה של קרניופרינגיומה. בסיכום, אע"פ שלחולים היפופיטואיטריים תמותה עודפת ביחס לאוכלוסיה בריאה לא הוכח קשר בין מגמה זו לבין חסר הורמון גדילה כשלעצמו.

### חסר הורמון גדילה ומחלת עורקים טרשתית

בניגוד להעדרם של נתונים משכנעים על הקשר בין חסר הורמון גדילה לתחלואה ותמותה קרדיו-צרברו-וואסקולרית מוגברת, קיימת בספרות עדות חד משמעית, אם כי עקיפה באופיה ומצומצמת בהיקפה, לקיום טרשת מואצת בחולים אלה. עדות זו מבוססת בעיקרה על עיבוי האינטימה והמדיה, כפי שנקבע ע"ס שיטות סונוגרפיות, בעיקר בעורק התרדמה. עיבוי האינטימה-מדיה מהווה לא רק סמן מקובל לטרשת עורקים בשלביה המוקדמים אלא אף מדד פרוגנוסטי אמין לאטרועים קרדיווסקולריים עתידיים. לפחות שש עבודות שונות מצביעות על עיבוי יתר של האינטימה-מדיה בחולים עם חסר הורמון גדילה ובשלש עבודות שונות נמצא גם שטיפול תחליפי בהורמון גדילה בחולים מבוגרים גורם להסגת העיבוי.

### חסר הורמון גדילה וגורמי סיכון לתחלואה קרדיוואסקולרית

1. השמנה : קשורה בבירור לחסר הורמון גדילה (ראה פרק ג.1).

2. הפרעות בשומני הדם : כמצוין בפרק ג.1, בחולי חסר הורמון גדילה ניתן לזהות HDLc נמוך ו-LDLc מוגבר, תוך יצירת יחס מוגבר של כולסטרול/HDLc.
3. תנגודת לאינסולין : חסר הורמון גדילה מביא בד"כ לתנגודת מוגברת לאינסולין. לא ברור אם הדבר משקף את השינוי במבנה הגוף ואת מסת השומן המוגברת הכרוכים בהעדר הורמון גדילה או קשור במישרין לרמות נמוכות של הורמון הגדילה. מן העבר השני, עודף הורמון גדילה (ר' – אקרומגליה) קשור גם הוא לתנגודת לאינסולין ואף לסוכרת. הטיפול בהורמון גדילה אינו משנה בד"כ את התנגודת לאינסולין: יתכן שהשפעת הורמון הגדילה על התנגודת לאינסולין תלויה הן במינון הטיפול התחליפי (מינון גבוה מונע שיפור בתנגודת לאינסולין, או אף מחמיר אותה) והן בשינויים במבנה הגוף הנגרמים כתוצאה מהטיפול. מכל מקום, התוצאה הסופית הממוצעת היא העדר השפעה משמעותית של הטיפול בהורמון גדילה במבוגר על התנגודת לאינסולין.
4. לחץ דם : שכיחותו של יתר לחץ דם בחולים עם חסר הורמון גדילה לא נבדקה באופן שיטתי. עייס עבודה אחת שיעור ה- Non-Dippers באוכלוסיה זו גבוה מהצפוי אך לחץ הדם הממוצע תקין. בסקירה של 926 חולי חסר הורמון גדילה נמצא שיעור יתר לחץ הדם אצלם היה פי 1.5 מאשר באוכלוסיה הכללית אך השיעור שנמסר באוכלוסיה הכללית היה נמוך מהמקובל במערב (14.9%). בקבוצת חולים עם חסר הורמון גדילה שנסקרה בשבדיה, שיעור לחץ הדם הגבוה היה גבוה מכפי שדווח באוכלוסית ביקורת אחרת (MONICA Study). נראה שטיפול בהורמון גדילה מפחית את לחץ הדם הדיאסטולי בקבוצת חולים זו במספר מ"מ כספית.
5. תסמונת המטבולית : צירוף הממצאים שפורטו בסעיפים 1-4 מעלה פרופיל המתאים, במקרים רבים, לתסמונת מטבולית, מצב המהווה סיכון קרדיואסקולרי מוכח באוכלוסיה הכללית. עייפ מרבית הדיווחים, הטיפול בהורמון גדילה משפר באופן ניכר את הפרופיל המטבולי של החולים הסובלים מחסר הורמון גדילה.
6. חסר הורמון גדילה וקרישיות : חסר הורמון גדילה במבוגרים נמצא קשור לרמה מוגברת של מספר גורמים העלולים להגביר את קרישיות הדם כגון פיברינוגן, PAI-1, Factor VIII ופקטור Von Willebrand. לא ברור אם טיפול תחליפי בהורמון גדילה משפר את רמת גורמים אלה כקבוצה אם כי נראה שלפחות רמות PAI-1 ופיברינוגן יורדות כתוצאה מהטיפול.
7. תפקוד אנדותליאלי : בחולים עם חסר הורמון גדילה נמצאה הפרעה בתפקוד האנדותליאלי המתבטאת בהפחתת יכולתם של העורקים להתרחב בתגובה להאצת זרימה לאחר איסכמיה זמנית (Flow Mediated Dilatation). תכונה זו של כלי הדם, המשקפת בעיקר יצור Nitric Oxide, משתפרת לאחר טיפול בהורמון גדילה.

8. מבנה החדר השמאלי ותפקודו: בחולים עם חסר הורמון גדילה מסת שריר החדר השמאלי נמוכה יחסית, וכתוצאה מכך, כושר התכווצות החדר בשיא המאמץ והיכולת לבצע מאמץ קרדיואסקולרי נמוכים יותר מאשר באנשים בריאים. תוספת הורמון גדילה משפרת את מסת שריר החדר השמאלי, את התכווצותו ואת יכולת העמידה בעומס קרדיואסקולרי.

### ג.3. חסר הורמון גדילה: רקמת העצם והשריר

#### השפעת חסר הורמון גדילה על איכות העצם

השפעתו של חסר הורמון גדילה על איכות העצם תלויה בגיל התהוות החסר. ככל שהגיל בו הופיע הליקוי צעיר יותר, כך השפעת החסר משמעותית יותר. אם חסר הורמון גדילה מופיע בילדות, ערכי צפיפות העצם נמוכים יחסית לגיל (אוסטיאופניה עם Z SCORE של  $\pm 1.58$ -1 ביחידות שטח ו-0.8 במדידה וולומטרית בחוליות עמוד השדרה, מה שמצביע על שינוי בגודל גופי החוליות וירידה בנפח). במבוגרים, הפגיעה בצפיפות העצם מועטה אם החסר מתפתח לפני גיל 30. להופעת חסר הורמון גדילה לאחר גיל 50 אין השפעה מוכחת על איכות העצם.

#### השפעת טיפול בהורמון גדילה על מסת העצם ואיכות העצם

קשה להעריך השפעה זו בשל היעדר מחקרים איכותיים מבוקרי אינבו. בנושא זה פורסמו 18 מחקרים שבהם השתתפו, בסך הכל, 700 מטופלים. רק 10 מחקרים, בהשתתפות 458 מטופלים, ענו על הקריטריונים המינימליים לעריכת מחקר התערבותי לשיפור מסת העצם. השינוי הממוצע בצפיפות העצם בחוליות עמוד השדרה בשנה הראשונה לטיפול אינו משמעותי, אך לאחר 18 ו-24 חודשי טיפול ניכרת עליה משמעותית מבחינה סטטיסטית אך מתונה בצפיפות העצם. עם זאת, משמעותו הקלינית של השינוי אינה ברורה, מכיוון שהשפעתו של טיפול בהורמון גדילה על שיעור הופעת שברים אוסטיאופורוטיים טרם נבדקה. לא בוצע אף מחקר השוואתי בין הטיפולים המקובלים לאוסטיאופורוזיס לבין מתן הורמון גדילה במבוגרים עם חסר הורמון גדילה. במחקר השוואתי יחיד בין הורמון גדילה ל-Pamidronate ב-22 נשים פוסטמנופאוזליות, ללא חסר הורמון גדילה, השפעת ה-Pamidronate על מסת עצם הייתה גבוהה מזו של הורמון גדילה. לסיכום, טיפול בהורמון גדילה משפיע השפעה מתונה על מסת עצם במבוגרים עם חסר הורמון גדילה, אך משמעותה הקלינית של השפעה זו אינה ברורה. ניתן לשקול הארכת תקופת הטיפול בהורמון גדילה בצעירים שהשלימו את הגדילה הליניארית ואשר צפיפות עצם שלהם היא בתחום האוסטיאופורוטי, תוך בקרת ההשפעה על צפיפות העצם. אם תחול עליה בצפיפות העצם תחת הטיפול, ניתן להמשיכו עד להשגת צפיפות עצם מרבית.

### השפעת טיפול בהורמון גדילה על השריר

במבוגרים עם חסר הורמון גדילה נעשה מספר מועט של מחקרים שהיו קצרי טווח וכללו מספר קטן של משתתפים, תוך שימוש באמצעים שונים להערכת תפקוד השריר ונפחו ובמגוון רחב של מינונים טיפוליים. בד"כ הודגמה עליה בחוזקו האיזומטרי והאיזוקינטי של השריר. במחקר פרוספקטיבי אחד נבדקה השפעת טיפול בן חמש שנים ב-109 מבוגרים שסבלו מחסר הורמון גדילה, עם הפחתה הדרגתית של המינון הטיפולי במהלך הטיפול. במחקר זה נצפתה עליה בחוזק האיזומטרי והאיזוקינטי של השרירים הפלקסוריים והאקסטנסוריים של הברך. כוח האחיזה ביד עלה לאורך תקופת המחקר, אך לא הגיע לערכי הנורמה. לסיכום, קיים מידע דל לגבי השפעת הטיפול בהורמון גדילה על מסת שריר וכוחו במבוגרים עם חסר הורמון גדילה. משמעותו הקלינית בלתי ברורה ואינה מאפשרת גיבוש הנחיות טיפוליות המבוססות על היבט זה של התסמונת בלבד.

### ג.4. חסר הורמון גדילה: איכות החיים

השפעתו של טיפול בהורמון גדילה על איכות החיים נבדקה במספר בלתי מבוטל של עבודות, אך עבודות אלה לא השתמשו בכלים אחידים להערכת איכות החיים. השונות הרבה בין השאלונים שעליהם התבססו המחקרים שבוצעו אינה מאפשרת השוואה ממשית בין העבודות ומקשה על ביצוע מטה-אנליזות בעלות משקל משמעותי. יתר על כן, יכולתנו להעריך את השפעת הטיפול בהורמון הגדילה על איכות החיים מוגבלת משום שעצם ההגדרה של חסר הורמון גדילה מבוססת על מבחנים דינמיים שונים ומסתמכת על רמת סף מוגדרת של הורמון גדילה, מדד שאיננו משקף בהכרח את חומרת המחלה. מאידך, חומרת המחלה אינה ניתנת להערכה מדויקת בהעדר מדדים אובייקטיביים ברורים. נוסף על כך, המינונים של הורמון גדילה שניתנו לחולים בעבודות השונות אינם אחידים ומרביתם חושבו לפי יחידת תרופה למשקל הגוף, שיטה שאינה מקובלת כיום. לבסוף, מרבית העבודות בנושא זה מצומצמות בהיקפן ומתבססות על מעקבים קצרי-מועד.

על אף הסתייגויות אלה, ההערכה המקובלת בין העוסקים בתחום זה היא כי איכות החיים של חולים עם חוסר בהורמון גדילה נמוכה בהשוואה לאוכלוסיות ביקורת. יתרה מכך, קיימות עדויות ממקורות שונים לכך שהטיפול בהורמון גדילה מביא לשפור באיכות החיים. כך, למשל, נמצא כי טיפול בהורמון גדילה הביא לשיפור במדדי אנרגיה וחיוניות ב- Nottingham Health Profile Scale (NHP); טיפול ארוך-טווח (עד 50 חודשים) הביא לשיפור מצטבר בכל מדדי ה-NHP וה-PGWB (Psychological General Well-Being Schedule); תוך טיפול בהורמון גדילה חל שיפור במדד ה-NHP לבידוד חברתי (social isolation); באמצעות שימוש בשאלון חדש שמהימנותו אושרה במדינות רבות (Questions on Life Satisfaction- QLS) והכולל סעיפים ספציפיים המתייחסים להיפופיטואיטריזם, נמצא שטיפול בהורמון גדילה שיפר מדדי איכות חיים באופן כמעט אוניברסאלי.



הגורם הבסיסי המשפיע על הצלחת הטיפול באופן המשמעותי ביותר הוא חומרת התסמונת הקלינית של חסר הורמון גדילה: **ככל שאיכות החיים הטרום- טיפולית נמוכה יותר, הטיפול GH מביא לשיפור ניכר יותר באיכות החיים.**

בסיכום:

1. קיימת עדות מספקת לכך שחסר הורמון גדילה פוגם באיכות החיים, וכי טיפול ב בהורמון גדילה יכול להביא לשיפור.
2. החולים שאיכות החיים שלהם היא הירודה ביותר כתוצאה מחסר בהורמון גדילה הם אלו העשויים להפיק את התועלת המרבית מהטיפול.
3. אף שקיים עתה קושי להעריך נכונה את איכות החיים של הלוקים בחסר הורמון גדילה, חשוב לנסות ולהעריך מדד זה בכלים הזמינים ובמקביל, לפעול ליצירת כלים סטנדרטיים המתאימים לישראל .

## **5.ג. השפעת הפסקת טיפול בהורמון גדילה במטופלים עם חסר הורמון גדילה**

### **הידוע מגיל הילדות או מגיל ההתבגרות**

בחינת השפעת הפסקת הטיפול בהורמון גדילה בנערים / בוגרים שהטיפול בהורמון הגדילה אצלם הופסק לאחר שגדילתם הושלמה, אמורה הייתה להוות חלון תצפית נוח לשאלת התמונה הקלינית של חוסר הורמון גדילה בכלל. לאחרונה סוכמו מרכיביה של "תסמונת גמילה" מטיפול בהורמון גדילה בילדים, תסמונת הכוללת האטה בגדילה, ירידה בתפוקת הלב, התפתחות הפרעה קלה בשינה והופעת מאזן שלילי במשק החנקן, הזרחן, הנתרן והאשלגן. לא ברור עד כמה תסמונת זו רלבנטית למצב של הפסקת טיפול בהורמון גדילה במבוגרים צעירים. בספרות קיימים בהקשר זה רק מעט מחקרים פרוספקטיביים מבוקרים (הכוללים קבוצות בקורת, כגון מטופלים בהורמון גדילה אשר אינם חסרים הורמון גדילה לאחר הפסקת טיפול או נבדקים בריאים). במחקרים שפורסמו מספר הנבדקים בד"כ נמוך ותקופת המעקב קצרה, בטווח של חודשים ספורים (מ- 3 ועד 24 חודשים במחקר בודד). בחלק מהמחקרים יש עירוב בין חולים עם חסר היפופיזרי משולב לבין חסר מבודד של הורמון גדילה, עובדה המקשה על פירוש התוצאות כביטוי להפסקת הטיפול בהורמון גדילה בלבד. בעבודות שבהן נעשה ניתוח נפרד, נראה היה שתוצאותיה של הפסקת הטיפול ברורות יותר בחולים עם חוסר משולב. במחקרים בכללם נבדקו בעיקר השלכות הפסקת הטיפול על מבנה הגוף, פיזור שומן, נפח השריר וכוחו, מסת העצם, מדדים מטבולים כמו פרופיל שומנים, רגישות לאינסולין ותפקוד תירואידלי. נחקרו גם ההשלכות הנפשיות של הפסקת הורמון הגדילה, כולל רמת האנרגיה, רגישות לגירויים, דיכאון, תפקוד מנטלי ואיכות חיים.

- **מבנה גוף:** השינויים אינם עקביים, אך קיימת נטייה לעליה במסת שומן וירידה במסת שריר. להפסקת הטיפול בהורמון גדילה אין השפעה עקבית על צפיפות עצם, אף על פי שזו מושפעת כנראה ממינון הורמון גדילה במשך הטיפול. במדדי שיחלוף עצם נצפית ירידה ככל שמתרחקים מהפסקת הטיפול. אין בנמצא נתוני תחלואה לאחר שנים מהפסקת טיפול תחליפי בהורמון גדילה.
- **פרופיל שומנים:** דווחו שינויים קטנים ולא עקביים. נמצא שיפור קל ברגישות לאינסולין שחשיבותו הקלינית לא ברורה.
- **השלכות פסיכולוגיות:** אף שנמצא יחס הפוך בין רמת IGF-I ובין דיכאון, עייפות, מתח, חרדה וזיכרון, לא נמצא שהפסקת טיפול בהורמון גדילה הביאה להשפעה מהותית על אירועי חיים.

#### **ד. אבחנה מעבדתית של חוסר בהורמון גדילה במבוגרים**

בהעדר סימנים או סימפטומים אבחנתיים שהם ייחודיים לחסר הורמון גדילה בלבד, יש להגדיר בבירור את קבוצת החולים שאצלן ראוי לשקול את האבחנה.

#### **האוכלוסיות בהן ראוי לשקול בצוע הערכה מעבדתית של חסר בהורמון הגדילה:**

- חולים עם פגיעה היפותלמית-פיטואיטרית מוכחת, בעיקר חולים עם פגיעה אורגנית משמעותית באזורים אלה (למשל, מקרואדנומות פיטואטריות, מנינגיומות באזור האוכף, אך לא חולים עם מיקרופרולקטינומות שאין להם עדות להפרעות תפקודיות נוספות לציר הגונדלי)
- חולים לאחר טראומה פיטואיטרית (למשל, מצב לאחר ניתוח פיטואיטרי להרחקת גידול גדול או ניתוחים פיטואיטריים חוזרים) או חבלה מוחית משמעותית
- חולים לאחר הקרנה לגולגולת
- מי שאובחנו בילדותם כסובלים מחוסר הורמון גדילה

#### **ההערכה המעבדתית של חסר הורמון גדילה במבוגר תכלול גם הערכת תקינותם של כל**

#### **הצירים ההיפותלמו-פיטואיטריים הנוספים**

ככל שהפגיעה התפקודית בהיפופיזה נרחבת יותר, כך גובר הסיכוי לחסר ממשי בהורמון הגדילה. כך, למשל, בעוד הסיכוי לחסר הורמון גדילה בחולים עם מחלה פיטואיטרית אורגנית משמעותית וללא פגיעה בציר היפותלמי- פיטואיטרי נוסף הוא כ- 40%, עולה הסכון לכ- 60% בנוכחות ציר פגוע אחד, לכ- 80% בנוכחות שני צירים פגועים ולכמעט 100% בנוכחות שלשה או ארבעה צירים פגועים. על כן-

- **בהעדר עדות לפגיעה פיטואיטרית תפקודית אחרת או כאשר קיימת עדות לפגיעה בציר אחד או בשני צירים היפותלמיים- פיטואיטריים (שחסר הורמון גדילה איננו אחד מהם) נשאף להוכחה ברורה של חסר הורמון גדילה ע"י שני תבחינים דינמיים או,**

לחילופין, ע"י תבחין דינמי אחד (רצוי אינסולין או ארגינין +GHRH) בליווי ממצא ברור של IGF-I נמוך\*

- בנוכחות חסר פיטואיטרי - תפקודי נרחב, דהיינו, פגיעה בשלשה או ארבעה צירים (שחסר הורמון גדילה איננו אחד מהם) תתבסס הוכחת חסר הורמון גדילה על תבחין דינמי אחד או על ממצא ברור של IGF-I נמוך\*.  
(\* ראה הגדרה נפרדת של IGF-I נמוך)

### תנאי בצוע תבחינים דינמיים

צום

טיפול מלא ואיזון של כל חסר הורמונלי אחר

### מבחנים דינמיים המבוצעים לשם אבחנה של חוסר בהורמון גדילה במבוגרים

#### (1) מבחן העמסת אינסולין

המבחן מתבצע ע"י הזרקה תוך וורידית של אינסולין במינון של 0.1 יחידה לק"ג משקל גוף ובדיקת רמת הורמון גדילה וסוכר הדם מייד לפני ההזרקה וכן 15, 30, 60, 90 ו-120 דקות לאחריה. האבחנה של חסר הורמון גדילה נקבעת אם ערך השיא של GH הוא פחות מ-3 נ"ג/מ"ל (וזאת בתנאי שנגרמה היפוגליקמיה).

אין לבצע תבחין העמסת אינסולין במקרים הבאים :

- מחלת לב איסכמית
- ארועים מוחיים קודמים
- מחלה פרכוסית
- גיל < 55 שנים

אף על פי שתבחין זה מהווה את ה - gold standard באבחנה של חסר הורמון גדילה, מגרעותיו המעשיות וכן העובדה שתוצאותיו לא תמיד חוזרות על עצמן, מעוררות את הצורך בתבחין נוסף כאשר אין לאבחנה תמיכה נסיבתית חזקה ( בהעדר פגיעה ביותר משני צירים היפותלמיים- פיטואיטריים נוספים).

#### (2) מבחן ארגינין בשילוב עם הורמון משחרר הורמון גדילה GHRH.

ארגינין יינתן בעירוני תוך וורידית (בתמיסת עירוני שאין בה גלוקוז) במינון של 0.5 גרם לק"ג משקל גוף (ולא יותר ממנה כוללת של 30 גרם) במשך 30 דקות. מנת דחף (bolus) של GHRH תינתן בדרך תוך וורידית בזמן 0 ודגימות דם לקביעת רמת GH תילקחנה בזמנים 0, 30, 60, 90 ו-120 דקות מתחילת המבחן. האבחנה של חסר הורמון גדילה נקבעת אם ערך השיא של GH הוא פחות מ-5 נ"ג/מ"ל.

### (3) מבחן ארגינין

ארגינין יינתן בעירווי תוך ווריד (בתמיסת עירווי שאין בה גלוקוז) במינון של 0.5 גרם לק"ג משקל גוף (ולא יותר ממנה כוללת של 30 גרם) במשך 30 דקות. דגימות דם לקביעת רמת GH תילקחנה בזמנים 0, 30, 60, 90, ו-120 דקות מתחילת המבחן. האבחנה של חסר הורמון גדילה נקבעת אם ערך השיא של GH הוא פחות מ- 3 נ"ג/מ"ל.

### (4) מבחן גלוקגון

גלוקגון יוזרק לתוך השריר במינון של 1 מיליגרם (או 1.5 מיליגרם אם משקל החולה עולה על 90 ק"ג). דגימות דם לבדיקת סוכר ו-GH תילקחנה מייד לפני (זמן 0), וכן 90, 150, 120, 210 ו-240 דקות לאחר ההזרקה. האבחנה של חסר הורמון גדילה נקבעת אם ערך השיא של GH הוא פחות מ- 3 נ"ג/מ"ל.

על אף האמור לעיל, ערכי הסף לקביעת האבחנה של חסר הורמון גדילה באמצעות מבחנים דינמיים אינם מוגדרים כהלכה באנשים הסובלים מהשמנה וכן בגיל הקשיש. במקרים אלה נחוץ שיקול אישי וזהיר באשר לדרכי האבחנה ופירוש תוצאות המבחנים.

### **IGF-I**

לבדיקת IGF-I ערך סגולי מוגבל כבדיקה בודדת, שכן ל-18% מהמבוגרים הסובלים מחוסר הורמון גדילה ערכים נורמליים של IGF-I. מאידך גיסא, בהעדר תת-תזונה, מחלת כבד, היפותירואידיזם או מחלה ממאירה או סיסטמית, IGF-I נמוך מתחת ל 2.5 סטיות תקן מהממוצע לגיל הנבדק תומך מאוד באבחנה של חסר הורמון גדילה, בעיקר בהקשר קליני ופיטואיטרי מתאים.

### ה. המלצות לטיפול בחסר הורמון גדילה למבוגרים

חסר הורמון גדילה במבוגרים מביא לספקטרום רחב של סימפטומים וסימנים. התסמונת נוטה להיות קלה בחומריתה כשהחסר חלקי, והיא בדרך כלל קשה יותר כשהחסר מלא. אף על פי כן, מתאם הורמונלי-קליני לא בהכרח מתקיים. מרבית ההפרעות הנגרמות כתוצאה מחסר הורמון גדילה במבוגר עשויות להשתפר ע"י טיפול באמצעים פשוטים ושגרתיים יותר ( לדוגמה, טיפול תרופתי בדיסליפידמיה או בצפיפות עצם נמוכה). עמדתנו היא אפוא שרק חולים עם חסר חמור ומתועד כהלכה בהורמון גדילה צריכים להיות מטופלים בו.

ניתן לחלק את החולים מבחינת חומרת החסר ההורמונלי לשתי קבוצות :  
1) **חולים עם חסר ניכר/מלא של הורמון גדילה**, אשר לרובם מספר צירים הורמונליים אחרים פגועים (הציר התיורואידלי, אדרנלי, גונדוטרופיני או חסר ADH). חולים אלה הם ע"פ רוב סימפטומטיים וסובלים מפגיעה ניכרת באיכות החיים ולהם רמות IGF-I נמוכות והורמון גדילה אפסי במבחני הגירוי. זו גם אוכלוסיית החולים העשויה להפיק תועלת מירבית ממתן הורמון גדילה. ככל שהחסר חמור יותר ואיכות החיים נמוכה יותר, כך צפוי המטופל להנות יותר משפור קליני.

2) **חולים עם חסר חלקי/קל של הורמון גדילה**, שלרובם פגיעה גם ב-1-2 צירים הורמונליים אחרים. לעתים אין להם פגיעה בציר היפותלמי-פיטואטרי נוסף. חולים אלה נוטים להיות אסימפטומטיים ולהם, בדרך כלל, רמות IGF-I תקינות או קרובות לנורמה. במבחני גירוי, הורמון הגדילה מגיב אמנם חלקית, אך ערך השיא המושג הוא פחות מ-3 נ"ג/מ"ל). חולים אסימפטומטיים באופן טבעי יפיקו תועלת פחותה מטפול קבוע בהורמון גדילה.

**התוויה להתחלת טפול בהורמון הגדילה במבוגרים** תהיה כאשר יתקיימו **כל** שלשת התנאים בסעיפים 1-3

1. מחלה היפותלמית-היפופיזרית אורגנית משמעותית, כשהיא מלווה בפגיעה בתפקודו של ציר פיטואטרי אחד לפחות (נוסף לחסר בהורמון גדילה עצמו).
2. נוכחות סימפטומים ברורים של עייפות, חולשה, שינויים במבנה הגוף ( בעיקר הגדלה במסת השומן הויסצרלי ודלדול שרירים ) ו/או איכות חיים ירודה , למרות השלמה אופטימלית של שאר החסרים ההורמונליים.
3. אבחנה ביוכימית חד-משמעית לחסר הורמון גדילה ע"פ הקריטריונים שהותוו בפרק ד.

עקרונות הטפול כוללים :

1. **הטפול**, כמו אבחון החסר, יינתן לחולים ששאר הצירים ההורמונליים הפגומים אצלם מטופלים כראוי.
2. התחלת הטפול תעשה במינון נמוך (-0.150.3 מ"ג ליום) בזריקה תת-עורית עצמית בשעות הערב המאוחרות. ניתן להעלות את המינון ( במרווחים של 0.1 מ"ג) אחרי 2-1 חודשי טפול, בהתאם לרמות ה-IGF-I ולתגובה הקלינית. מומלץ, לפיכך, לבדוק IGF-I ו-GH לאחר שחלפו 2-1 חודשים מתחילת הטפול או ממועד שינוי המינון.
3. מינון האחזקה (בין 0.15–0.70 מ"ג ליום, לרוב סביב 0.4 מ"ג ליום) מושג תוך מספר חודשים. לעיתים נדירות בלבד נדרש מינון גבוה מ-1 מ"ג ליום.
4. יעד הטפול הוא IGF-I באזור מרכז התחום התקין לגיל המטופל. במידה ורמת IGF-I חורגת מעל לתחומי הנורמה יש להקטין את המינון היומי. המעקב הכרוני,

לאחר שכבר הושג היעד הטיפולי של רמת IGF-I, ייעשה ע"י בדיקות רמת IGF-I כל 6 חודשים

5. להשגת יעד הורמונלי זה נשים תזדקקנה למינון אחזקה ממוצע של 0.4-0.5 מ"ג ליום וגברים ל- 0.3-0.4 מ"ג ליום. נשים הנוטלות אסטרוגנים דרך הפה וצעירים מתחת לגיל 35 זקוקים למינון גבוה יותר בעוד מבוגרים, בעיקר אלה מעל גיל 65, זקוקים למינון נמוך יותר.

6. התפתחות תופעות לוואי הנובעות ממינון יתר (צבירת נוזלים/בצקות, יתר לחץ דם, כאבי ראש, כאבי שרירים ופרקים) מחייבת הפסקת הטיפול לאלתר.

7. שפור קליני בעייפות, בחולשה ובאיכות החיים צפוי בתוך 6-9 חודשים מתחילת הטיפול בהורמון הגדילה. במידה שהחולה לא חש כל שיפור קליני לאחר תקופה זו, ניתן לשקול הפסקת הטיפול.

8. יש להימנע ממתן הורמון גדילה לחולים עם מחלה ממארת פעילה, רטינופאתיה סכרתית ויתר לחץ תוך-גולגלתי שפיר. אין לתת טפול זה לנשים בהריון או לנשים מניקות.

9. בחולים עם שארית גידולית היפופיזרית לאחר ניתוח המטופלים בהורמון גדילה נחוץ מעקב הדמיה קבוע לאזור האוכף התורכי.

## **1. הטיפול בהורמון גדילה בתקופת המעבר (Transition) מגיל ההתבגרות לגיל**

### **המבוגר**

תקופת המעבר מתייחסת לתקופה בה מתחוללים שינויים פיזיולוגיים ופסיכולוגיים רבים המתחילים בשלבים האחרונים של תהליך ההתבגרות והנמשכים אל תוך חיי המבוגר הצעיר. תקופה זו נמשכת בד"כ מאמצע העשור השני לחיים ועד ל- 6-7 שנים לאחר ההגעה לגובה הסופי.

בתקופת המעבר תיבחן ותוגדר מחדש האבחנה שהביאה לטיפול בהורמון גדילה ויוגדר הצורך בהמשך הטיפול או בהפסקתו. במקרים בהם יש צורך בהמשך טיפול אנדוקריני אל תוך חיי המבוגר, תנוצל תקופה זו להבטחת המשך טיפול וקשר יעיל וישיר בין האנדוקרינולוג וצוות המטפלים של הגיל הפדיאטרי לבין הצוות המטפל במרפאה האנדוקרינית של המבוגרים. הכנת החולה לאפשרות כי ייתכן שהטיפול בהורמון גדילה ימשך גם בגיל המבוגר ולאחר סיום תהליך הגדילה צריכה להתחיל מיד עם האבחנה הראשונה וכדאי לדון בה מחדש עם החולה והוריו במהלך תקופת הגדילה. יש להסביר לחולה ולהוריו את חשיבות הורמון הגדילה בגיל המבוגר ואת תרומתו לתהליכי חילוף החומרים גם לאחר סיום תהליך הגדילה. בתקופת המעבר תעשה הערכה חוזרת של תפקודי בלוטת ההיפופיזה והערכה חוזרת של הצורך בטיפול בהורמון גדילה:

**הטיפול בהורמון גדילה יופסק עם השלמת תהליך הגדילה אצל ילדים שטופלו בהורמון גדילה בשל קומתם הנמוכה אף על פי שלא אובחנו כסובלים מחסר בהורמון גדילה, למשל-**

- ילדים שנולדו קטנים לגיל ההריון (SGA),
- בנות עם תיסמונת טרנר
- ילדים עם קומה נמוכה משנית להפרעה כליתית קשה
- ילדים עם קומה נמוכה אידיופטית (idiopathic short stature) .

**הערכה מחודשת של תפקוד ההיפופיזה בתקופת המעבר מומלצת בילדים שטופלו בהורמון גדילה באבחנה של חסר בהורמון גדילה.**

הקריטריונים להגדרת חסר הורמון גדילה לצורך חידוש הטיפול בגיל המבוגר שונים מאלו של גיל הילדות וההתבגרות ודורשים הוכחה של חסר קשה יותר של הורמון גדילה (ראה קריטריונים מומלצים לשלב זה בפרק הקודם). בד"כ ההמלצה היא להפסיק את הטיפול בהורמון גדילה לתקופה של לפחות כחודש לפני ביצוע ההערכה החוזרת.

הערכת רזרבת הורמון הגדילה תעשה בעזרת מדידת רמת ה-IGF-I ו/או ביצוע של מבחן גירוי להפרשת הורמון גדילה. מבחן הגרוי המומלץ בגיל זה הוא מבחן ה- insulin tolerance test (ITT) . למבחן זה סיכון של גרימת היפוגליקמיה קשה ואף מוות ולא בכל מקום יש התנאים המתאימים לביצועו. לפיכך ניתן לבצע את מבחן ה- Arginine או מבחן הגלוקגון. הברור מחדש בשאלת חוסר הורמון הגדילה והצורך בהמשך טיפול יהיה תלוי, כמובן, בתמונה הקלינית.

- ניתן לחלק את החולים לשתי קבוצות עיקריות: (1) חולים עם סיכון גבוה להמשך של חסר הורמון גדילה אל תוך החיים המבוגרים. (2) חולים עם סיכון מופחת.
- **סיכון גבוה להמשך חסר קשה בהורמון גדילה** קיים אצל חולים עם הפרעה ביותר משני צירים היפותלמיים- פיטואטריים, כאשר יש הוכחה גנטית לחסר הורמון גדילה, כאשר יש עדות לפגיעה מבנית בהיפופיזה או כאשר החולה טופל בהקרנות למח. אם רמת ה- IGF-I בחולים אלה כחודש לאחר הפסקת הטיפול בהורמון גדילה היא מתחת לשתיים וחצי סטיות תקן מהממוצע לגיל, אין צורך בבדיקות גרוי נוספות של ציר הורמון הגדילה וניתן לחדש את הטיפול במינון המתאים לגיל המעבר. אם, לעומת זאת, רמת ה- IGF-I איננה יורדת לערכים נמוכים כל כך בקבוצה זו, מומלץ לבצע מבחן גרוי להפרשת הורמון הגדילה.
  - **בחולים עם סיכון נמוך יותר להמשך של חוסר הורמון גדילה אל תוך החיים המבוגרים** יש להדגים הן ירידה ברמת ה-IGF-I והן רמה נמוכה של הורמון גדילה לאחר מבחן גירוי לפני כל החלטה על המשך הטיפול בהורמון גדילה.

בעוד חוסר של הורמון גדילה במבחני גירוי אצל מבוגר מוגדר כרמת שיא מתחת ל- 3 נ"ג/מ"ל, הוסכם בפגישת קונצנזוס שהתקיימה לאחרונה כי חוסר הורמון גדילה בתקופת גיל המעבר מילדות לבגרות במבחן גירוי יוגדר כרמת שיא של מתחת ל- 5 נ"ג/מ"ל. כאמור בפרק ד, לפני

ביצוע מבחני גרוי חוזרים של הורמון גדילה יש לוודא כי תוקן החסר בהורמונים האחרים כגון הורמון התירואיד והורמוני האדרנל.

כאשר מחליטים לחדש את הטיפול בתקופת המעבר מגיל ההתבגרות לבגרות, מומלץ להתחיל ברמות של 0.2-0.3 מ"ג/יום, ולבצע התאמת המינון לפי רמות ה- IGF-I (ראה פרק ו).  
בתקופת גיל המעבר מילדות לבגרות מומלץ שלא לעבור מינון יומי של הורמון גדילה מעבר ל- 2 מ"ג ליום. כאשר נידרש מינון גבוה מזה להשגת יעדי הטיפול יש לברר הסיבה.

הטיפול בהורמון גדילה אל תוך תקופת המעבר שבין גיל ההתבגרות אל הגיל המבוגר תורם למסת השריר, למסת העצם, וכנראה לאספקטים מטבוליים נוספים. הטיפול התרופתי בהורמון הגדילה הוא רק חלק מצורכי החולה בתקופת מעבר חשובה זו ושתוף פעולה (למשל, באמצעות מרפאת מעבר משותפת) בין צוותי הרפואה הפדיאטריים לבין אלו העוסקים בגיל המבוגר יקל על המשכיות הטיפול ועל החולה ומשפחתו.

## ז. הבטיחות של טיפול החלופי בהורמון גדילה במבוגרים

מחקרים שונים התייחסו לתופעות הלוואי והסיכונים של טיפול בהורמון גדילה במבוגרים. מרבית תופעות הלוואי תוארו בתקופה שבה נהוג היה לטפל בהורמון גדילה במינון שנשמך על משקל הגוף ולא בדרך המומלצת כיום (ראה פרק ה). בשני מחקרים גדולים תופעות הלוואי שנצפו, ושלעיתים גם חייבו הפסקת הטיפול, כללו כאבי ראש, פראסטוזיות, ארתרלגיה, מיאלגיה, עייפות, דכאוניות, חרדה – בכ – 10% מהחולים המטופלים. כל תופעות לואי אלו היו הפיכות בהפסקת הטיפול.

סיבוך נוסף אחר הידוע היטב הוא עצירת נוזלים, עם בצקת בכ – 5%. התפתחות סוכרת תוארה, אך הנתונים עד כה מעידים שזו התפתחה רק בחולים שמלכתחילה היו בסיכון יתר לכך. דיווח יחיד מתאר שינויים ברשתית הדומים לרטינופתיה סוכרתית ב-2 חולים לא-סוכרתיים שטופלו בהורמון גדילה. מחקר אחר לא מצא ממצאים דומים, וע"פ מחקר שלישי, ממצאים כאלה נצפים רק בחולים דיאבטיים המטופלים בהורמון גדילה. אין עד כה כל עדות לשכיחות יתר של התפתחות גידולים בעת טיפול בהורמון גדילה. אולם באם גידול היפופיזרי גדל מחדש בעת טיפול בהורמון גדילה, יש להפסיק את הטיפול. נקודה מטרידה אחת היא העובדה שברמות IGF-I בתחום הנורמה, נמצא קשר חיובי חזק בין רמת ה- IGF-I לשכיחות של סרטן הערמונית, שכיחות יתר של סרטן השד בנשים פרמנפאוזליות וסרטן השלפוחית.

מפרסומים אחדים בשנה האחרונה שעסקו בקשר שבין טיפול בהורמון גדילה ורמות ה- IGF-I, עולה המגמה להמליץ על הקפדת יתר בהתוויות לטיפול, במיוחד בקשישים. בשלב הנוכחי, בהעדר מידע חד משמעי ועקבי, הדעות חלוקות לגבי הקשר בין השראת ה- IGF-1 תוך הטיפול בהורמון גדילה והאפשרות של התפתחות ממאירויות בעתיד.



