미숙아 망막병증의 예측 인자로써의 혈청 IGF-I의 유의성

박숙현 · 이상인 · 문혜현 · 김행미

경북대학교 의학전문대학원 소아과학교실

= Abstract =

The Significance of Serum IGF-I Level as a Predictor of Retinopathy of Prematurity

Sook-Hyun Park · Sang-In Lee · Hye-Hyun Moon · Heng-Mi Kim

Department of Pediatrics, College of Medicine, Kyungpook National University, Daegu, Korea

Objectives: Low levels of serum insulin-like growth factor (IGF-I) in preterm infants have been to predict the risk and severity of retinopathy of prematurity (ROP), and other severe perinatal morbidities. This study aimed to find the relation between the level of serum IGF-I and the development and severity of ROP in Korean preterm infants.

Methods: A retrospective study was carried out on 73 premature infants who admitted to NICU of Kyungpook National University Hospital from August 2008 to June 2011. We measured the level of serum IGF-I at birth, 14 days, and 21 days. The ophthalmologic examinations were performed once or twice a week, depending on the severity, which was started by the later of 31~33 weeks' postmenstrual age or 4~6 weeks after birth.

Results: The level of serum IGF-I at birth is correlated with birth weight. The mean serum IGF-I values at birth is statistically different between appropriate for gestational age infants and small for gestational age, also between infants with and without morbidities, but not statistically different between infants with ROP and infants without ROP. The levels of serum IGF-I at 14 days and 21 days after birth also are not different significantly in infants with ROP. The level of serum IGF-I at birth is not related to the time to recover birth weight, and severity of ROP.

Conclusions: The level of serum IGF-I and early weight gain do not have significance as a predictor of ROP in this study. It needs to perform regular and repetitive ophthalmologic examinations.

Key Words: insulin-like growth factor, retinopathy of prematurity

서 론

미숙아 망막병증은 미숙아에서 비정상적인 신생혈

관의 증식으로 인해 발생하는 질환으로 대부분의 경우 자연 회복이 이루어진다. 그러나 적절한 치료에도 불구하고 소아 실명의 가장 중요한 원인이며 최근 초극소 체중아의 생존율이 높아감에 따라 그 유병율도 증가하고 있다.

망막 혈관은 태태연령 17주경에 생성이 시작되고 36~40주에 생성이 완전하게 이루어진다. 출생 직후 정상적인 망막의 성장이 갑자기 중단되고 형성된 혈관

교신저자: 김행미, 대구 중구 동덕로 130
경북대학교 소아과학교실
전화번호: 053-420-5704, 팩스번호: 053-426-6683
E-mail: hmkim@knu.ac.kr
원고접수: 2012년 9월 28일, 원고채택: 2012년 11월 16일

의 소실 또한 일어난다. 망막 혈관 성장에는 혈관내 내피 성장인자(vascular endothelial growth factor, VEGF)와 인슐린양 성장인자-I (insulin-like growth factor-I, IGF-I) 두 가지 모두 필요하다. 출생 후 상대적으로 과산화 상태가 형성되면 VEGF를 억제함으로써 혈관 생성이 억제된다. 이 시기에는 IGF-I의 농도가 같이 떨어진 상태로 정상적인 혈관의 성장이 억제된다. 혈관의 신생 생성 및 증식은 VEGF, IGF-I 및 erythropoietin 농도의 증가와 연관되는데 이 시기에 망막이 성숙할 때 혈액에 의한 산소 공급이 적절하게 이루어지지 않아 망막이 저산소상태로 되며 이에 의해 VEGF가 활성화된다. 미숙아가 성장함에 따라 IGF-I 농도는 증가된 상태이므로 높은 농도의 VEGF와 함께 신생 혈관의 증식이 진행된다(Smith, 2004; Chen & Smith, 2007).

미숙아 망막병증 검사는 출생시 재태연령에 따라 생후 4~6주경, 또는 월경 후 연령 31~33주 중에서 빠른 시기에 시작하여 1~2주마다 정기적인 검사를 시행한다. 대부분의 미숙아 망막병증은 특별한 치료가 없이도 회복되지만 월경 후 연령 36~42주 사이에 질환이 진행되면서 급격히 악화되기도 하므로(Reynolds 등, 2002) 미숙아망막병증이 발병하기 전 발병의 위험성을 예측할 수 있는 지표가 필요하다.

미숙아 망막병증의 병인과 관련되는 혈청 IGF-I 농도, 및 출생 후 초기 체중 증가가 미숙아 망막병증의 발병을 예측할 수 있다는 여러 연구들이 보고되고 있다(Hellström 등, 2003; Löfqvist 등, 2006; Löfqvist 등, 2009; Hellström 등, 2009). 이에 저자들은 우리나라 미숙아에서 혈청 IGF-I 농도와 출생 후 체중 변화에 따른 미숙아 망막병증의 발병 및 중증도를 알아보고자 이 연구를 시행하였다.

연구 대상 및 방법

1. 대상

2008년 8월부터 2011년 5월까지 경북대학교병원

신생아집중치료실에 입원한 미숙아 중 미숙아 망막증의 검사를 시행한 환자 즉, 재태연령이 32주 미만이거나 출생체중이 1,500 g 미만인 환아와 출생체중은 1,500~2,000 g이면서 출생 후 인공호흡기나 산소치료가 필요하였거나 신체 징후가 불안정하였던 환자, 총 73명을 대상으로 하였다.

2. 안과 검사 및 미숙아 망막병증의 분류

미숙아 망막병증 검사는 출생시 재태연령에 따라 출생 후 4~6주 또는 월경 후 연령이 31~33주 중 빠른 시기에 첫 검사를 시작하였고 환자의 상태에 따라 1주에 1~2회 또는 2주마다 완전한 망막의 혈관 형성이 완성될 때까지 정기적으로 한 명의 안과 전문의에 의해 추적 검사가 이루어졌다. 미숙아 망막병증은 미숙아 망막병증의 국제 분류법 (International Classification of Retinopathy of Prematurity)에 의해 중증도를 1~5단계로 분류하였다(International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity, 2005). 본 연구에서는 3단계 이상을 중증 미숙아 망막병증으로 정의하였다. 치료는 미숙아 망막병증의 조기 치료 연구(Early Treatment of Retinopathy of Prematurity, ETROP)에 준하여 type 1, 또는 문턱 단계로 진단된 경우 다이오드레이저 광응고술을 시행하였다(ETROP Cooperative Group, 2003).

3. IGF-I 측정 및 체중 측정

출생 직후, 및 출생 후 14일, 21일에 혈청 IGF-I (Immunotech SAS, Marseille, France; analytical sensitivity 20 ng/mL)의 농도를 Gamma Counter SR-300 (Stratec biomedical systems AG, Birkenfeld, Germany)를 이용하여 면역방사계수측정법 (immunoradiometric assay, IRMA)으로 측정하였다. 환자의 체중은 입원 기간에는 매일 측정하였고 퇴원 이후에는 생후 1년 동안 2개월에 한 번 외래에서 추적 관찰하며 측정하였다.

4. 통계값

본 연구에서 자료는 PASW Statistics 18.0.0 (IBM Corporation, NY, USA)를 이용하여 통계처리를 하였다. 그룹 간의 비교에서는 Student's T-test, 일원배치 분산분석 및 Fisher's exact test를 사용하였고 두 변수간의 상관 관계는 상관분석을 시행하여 Pearson 상관계수로 값을 표시하였다. 혼란 변수를 통제 한 후 위험 인자를 평가하기 위해서 공분산분석(Analysis of Covariance, ANCOVA)를 사용하였다. p 값이 0.05 미만인 경우를 통계학적으로 유의한 것으로 간주하였다.

결 과

1. 대상 환자의 특징

대상 환아는 총 73명으로 평균 재태연령은 $30^{+6}\pm 2^{+3}$ 주였고 평균 출생체중은 1382.2 ± 266.8 g 이었다. 환아 중 미숙아 망막병증이 있는 환아는 25명이었으며, 그 중 11명의 환아가 3단계로 진단되었고 4~5 단계로 진단된 환아는 없었다. 그리고 기관지 이형성 증은 11명, 괴사성 장염은 1명의 환아에서 발병하였다. 뇌실내 출혈은 뇌초음파로 검사하여 3단계 이상인 경우만을 포함시켰으나 뇌실내 출혈은 대상 환아에서 발견되지 않았다. 25명의 미숙아 망막병증 환아 중 20명이 다이오드레이저 광응고술을 시행하였고 이는 전

체 대상군의 27%에 해당되었다(Table 1). 적정 체중 아와 부당 경량아에서 출생 직후 혈청 IGF-I 농도는 각각 25.23 ± 22.81 ng/mL, 10.88 ± 8.02 ng/mL로 부당 경량아에서 의미있게 낮게 측정되었고(p 값 0.029). 신생아 호흡 곤란 증후군, 폐기관지이형성증, 괴사성 장염과 같은 질환이 있는 환아와 질환이 없는 환아를 비교하였을 때 질환이 있는 환아군에서 혈청 IGF-I 농도가 낮게 측정되었다(p 값 0.044).

2. 혈청 IGF-I 농도와 미숙아 망막병증

대상 환아를 미숙아 망막병증이 발병한 환아와 발병 하지 않은 환아로 두 그룹을 나누어 특징을 비교하였다 (Table 2). 재태연령과 출생체중이 유의한 차이를 보

Table 1. Demographics and Characteristics of Enrolled Infants

	Total (N=73)
M:F (%)	35 (48):38 (52)
Gestational age (weeks)	$30^{+6}\pm 2^{+3}$ ($24^{+1}\sim 34^{+6}$)
Birth weight (g)	$1,382.2\pm 266.8$ (590~1,750)
Small for gestational age (%)	13 (18)
Other morbidities (%)	
Retinopathy of prematurity	25 (34)
Laser photocoagulation	20 (27)
Bronchopulmonary dysplasia	11 (15)
Necrotizing enterocolitis	1 (1)
Intraventricular hemorrhage	0 (0)

Values are the mean± standard deviation.

Table 2. Comparison of the Demographic Characteristics Between No ROP Group and ROP Group

	No ROP	ROP	p-value
No. of infants	48	25	
Gestational age (weeks)	$31^{+4}\pm 1^{+5}$	$28^{+6}\pm 2^{+4}$	<0.001
Birth weight (g)	$1,457.7\pm 208.7$	$1,240.1\pm 314.3$	0.004
Duration to recover birth weight (days)	13.5 ± 3.4	15.6 ± 5.6	0.084
Small for gestational age	10	3	0.275
IGF-I (ng/mL) at birth	25.21 ± 22.05	17.81 ± 20.32	0.421

Values are the mean±standard deviation.

Abbreviations: ROP, retinopathy of prematurity; IGF-I, insulin-like growth factor-I.

였으며 출생 직후 시행한 혈청 IGF-1 농도는 두 그룹 간에 유의한 차이를 보이지 않았다. 두 그룹의 IGF-1 농도는 재태연령, 출생체중과 같이 질환에 영향을 미치는 요소를 통제하여 공분산분석을 사용하여 비교하였다. 그리고 두 그룹 내에서 혈청 IGF-I 농도를 출생 직후, 출생 후 14일, 21일에 측정된 값을 비교하였는데, 재태연령과 출생체중을 통제한 결과 유의한 차이를 보이지 않았다(Table 3).

중증 미숙아 망막병증으로 진단된 11명의 환아와 1~2단계의 경도에서 중등도로 진단된 14명의 환아의 비교에서 재태연령, 출생체중, 출생 초기 체중 변화 및 혈청 IGF-I 농도 모두 유의한 차이를 보이지 않았다(Table 4).

3. 혈청 IGF-I 농도와 출생체중, 체중 증가와의 관계

출생 직후 시행한 혈청 IGF-I 농도는 출생체중과 유의한 상관 관계를 보였다($R=0.398$, p 값 <0.001). 대상 환아들의 체중을 1년간 추적 관찰하여 체중의 따라잡기 성장이 이루어진 기간에 따라 6개월 이내 이루어진 군(Group A), 6개월에서 1년 사이에 이루어진 군(Group B)과 따라잡기 성장이 1년이내 이루어지지 않은 군(Group C)의 비교하였다. 그 결과 출생 당시 혈청 IGF-I 의 농도와 미숙아 망막병증 발병에서 그룹 간의 차이를 보이지 않았다(Table 5).

Table 3. Serum IGF-I level according to Postnatal Age

PNA	Day 1	Day 14	Day 21
No ROP	25.21±22.05	35.01±17.58	31.92±9.93
ROP	17.81±20.32	23.45±16.86	22.39±8.70
p-value	0.421	0.705	0.091

Values are the mean± standard deviation.

Abbreviations: PNA, postnatal Age ROP, retinopathy of prematurity; IGF-I, insulin-like growth factor-I.

Table 4. Comparison of the Characteristics Related to the Severity of ROP

	Mild-moderate ROP	Severe ROP	p-value
No. of infants	14	11	
Gestational age (weeks)	29 ⁺⁴ ±2 ⁺⁵	28 ⁺¹ ±2 ⁺¹	0.169
Birth weight (g)	1,236.6±386.2	1,210.0±203.5	0.298
Duration to recover birth weight (days)	14.4±5.0	18.0±6.4	0.253
IGF-I (ng/mL)	22.69±24.49	11.59±11.63	0.136

Values are the mean± standard deviation.

Abbreviations: ROP, retinopathy of prematurity; IGF-I, insulin-like growth factor-I.

Table 5. Association Between Catch-up Growth and Mean Serum IGF-I, IGFBP-3, and the Incidence of ROP

	Group A	Group B	Group C	p-value
No. of infants	22	14	13	
IGF-I at birth (ng/mL)	23.16±23.32	31.89±22.98	16.93±13.03	0.118
ROP (%)	5 (23)	3 (21)	7 (54)	0.105

Values are the mean± standard deviation.

Group A; catch-up within 6 months, group B; catch-up between 6 months and 1 year, group C; no catch-up.

Abbreviations: ROP, retinopathy of prematurity; IGF-I, insulin-like growth factor-I.

고 찰

미숙아 망막병증 검사는 1980년대 후반부터 시작되었으며, 최근 미숙아의 생존율이 향상됨에 따라 미숙아 망막병증의 발병 및 레이저 광응고술 등 치료를 필요로 하는 경우도 함께 증가하고 있다(ETROP Cooperative Group, 2003). 이러한 이유로 질환의 조기 발견 및 조기 치료의 중요성이 더욱 더 부각되고 있는데 안과적 검사가 가장 확실한 진단 방법이다. 그러나 검사 자체 만으로도 미숙아들에게 스트레스를 줄 수 있고(Kleberg 등, 2008) 정기적으로 반복 시행하는 검사에도 불구하고 10% 미만에서만 치료를 필요로 한다(Schiariti 등, 2008). 그러므로 안과 검사의 횟수를 줄이면서 질환의 발생을 예측할 수 있는 지표가 필요하다.

장기간 지속적으로 낮게 측정되는 혈청 IGF-I의 농도가 미숙아 망막병증의 발생과 중증도와 유의한 관련성이 있음이 보고 되었다(Hellström 등, 2003). Pérez-Muñuzuri 등의 연구(2010)에서는 재태연령과 관계 없이 생후 21일에 측정된 혈청 IGF-I의 농도가 미숙아 망막병증이 발생한 환자에서 낮게 측정되었고 생후 3~5주 사이의 혈청 IGF-I 농도가 낮을수록 중증의 미숙아 망막병증으로 이환되는 가능성이 높다고 보고하였다. 이와 함께 출생 후 초기 체중 증가가 양호하지 않는 미숙아에서 중증 미숙아 망막병증의 발생 빈도가 높음을 여러 연구에서 보여주고 있다(Hellström 등, 2009a; Hellström 등, 2009b; Wu 등, 2010). 이러한 연구들을 바탕으로 스웨덴에서 시작된 WINROP (Weight, Insulin-like growth factor, Neonatal Retinopathy of Prematurity)는 매주 환자의 월경후 연령에 따른 체중과 혈청 IGF-I 농도를 측정하여 미숙아 망막병증의 위험 단계를 경고할 수 있는 알고리즘이다(Löfqvist 등, 2006; Löfqvist 등, 2009). 최근에는 비용적인 면과 반복적 채혈에 따른 문제로 혈청 IGF-I은 제외하고 체중만으로 미숙아 망막병증을 예측 가능한 지에 대한 임상적 유용성을 보고한 연구들이 발표되고 있는데 중증 미숙아 망막병증에서는 100%의 예측도를 가지기도

하고 안과 검사를 75%까지 감소 시킬 수 있다고 한다(Wu 등, 2010; Hård 등 2010; Zepeda-Romero 등, 2012). 본 연구에서는 출생 직후 혈청 IGF-I 농도는 미숙아 망막병증의 발생 환자에서 유의한 차이를 보이지 않았으며, 생후 14일과 21일에 시행한 IGF-I 농도 또한 유의한 차이를 보이지 않았다.

중증 미숙아 망막병증으로 진단받은 환아는 기관지 폐이형성증, 뇌실내출혈, 괴사성 장염 등과 같은 질환이 동반되는 미숙아 사망률이나 장기 합병증에 대한 강력한 예후인자 중 하나이다(Karna 등, 2005; Zepeda-Romero 등, 2012). 망막은 중추신경계의 한 부분으로 망막의 양호한 혈관 발달이 미숙아의 뇌신경 발달에 영향을 미칠 수 있으며 생후 초기의 양호한 체중 증가는 이러한 이유로 중증의 미숙아 망막병증 예방은 물론 장기 신경발달의 예후에도 영향을 미친다(Wu 등, 2012). 그러므로 위험 요소가 있는 미숙아에게 초기 체중 증가를 위한 충분한 영양 상태가 중요하다(Porcelli & Weaver, 2010). 본 연구에서는 미숙아 망막병증이 발생한 환아와 발생하지 않은 환아를 비교하였을 때 출생 초기 체중 변화에서도 차이가 없었다. 그리고 중증의 미숙아 망막병증으로 진단된 환자에서 유의한 초기 체중 증가의 차이를 보이지 않았다.

본 연구에서 미숙아 망막병증, 신생아 호흡 곤란 증후군, 폐기관지 이형성증과 괴사성 장염으로 진단된 환아들에게서 출생 직후 시행한 혈청 IGF-I 농도가 유의하게 저하되어 있었다. 그리고 부당 경량아가 적정체중아에 비해 낮은 혈청 IGF-I 농도를 보였다. 부당 경량아의 경우 적정 체중아보다 미숙아 망막병증의 발생 위험이 4배가 높으며(Darlow 등, 2005), Bardin 등의 보고(1997)에 의하면 3단계이상의 중증 미숙아 망막병증의 발생률이 65%로 적정 체중아 12%에 비해 현저히 높음을 알 수 있다. 출생 직후 또는 재태혈의 낮은 IGF-I 농도는 재태 기간동안의 적절하지 않은 영양 상태를 반영하는 지표이며(Kajantie 등, 2001; Iniguez 등, 2006) 태아의 성장 및 발달에 영향을 미치는 인자로(Gluckman 등, 1995; Le Roith, 1997) 출생시 체중 및 신장과 깊은 관련성이 있다(Ohkawa 등, 2009).

이러한 연구의 결과로 재태 기간동안의 영양상태가 환자의 출생시 체중뿐만 아니라 향후 질환 발생과도 관련성을 지니며 출생 직후 측정된 혈청 IGF-I이 미숙아 망막병증 외 다른 질환을 예측할 수 있을 것으로 보여진다.

미숙아 망막병증을 예측할 수 있는 인자들이 여러 연구를 통해 발표되고 있으며 민감도와 특이도가 점점 향상되는 추세이나 정기적인 안과 검진과 조기 치료가 미숙아 망막병증의 발생과 예후에서 절대로 간과되어서는 안된다. APROP(Aggressive posterior retinopathy of prematurity)의 경우 월경후 연령 34주 미만에 3단계 이상의 미숙아 망막병증이 plus sign을 동반하며 발생하는데, 48시간 이내 즉각적인 광응고술을 시행하지 않으면 망막 박리가 급속히 일어난다(Drenser 등, 2010). 이러한 질환의 경우 정기적인 안과 검사를 시행하지 않을 경우 치명적인 결과를 초래할 수 있다.

본 연구에서 IGF-1 농도는 넓은 분포 범위를 가지는 값으로 로그 변환을 포함한 방법으로 변환하였으나 통계적 유의성 결정에는 영향을 미치지 않아 본래 값을 제시하였다. 본 연구는 후향적으로 대상군을 분석하여 미숙아 망막병증의 발병에 영향을 미칠 수 있는 요인들에 대한 분석 및 통제가 이루어지지 않은 제한점을 가진다. 그리고 종종 미숙아 망막병증의 대상군 환아 수가 적어 질환의 중등도와의 관련성을 밝히기 위해서는 더 많은 대상군이 필요한 것으로 생각된다.

결론적으로 본 연구에서는 혈청 IGF-1 농도와 초기 체중 증가는 미숙아 망막병증의 예측 인자로서 통계학적인 유의성을 보이지 않아 정기적인 안과 검사를 대체할 수는 없는 것으로 보여진다.

요약 및 결론

본 연구는 혈청 IGF-I 농도와 미숙아 망막병증의 발생 및 중등도와의 관련성을 확인하기 위해 시행하였다. 출생 직후, 생후 14일, 21일의 IGF-1 농도는 미숙아 망막병증을 진단 받은 환아에서 유의한 차이를 보

이지 않았고 초기 체중 변화 또한 유의한 차이를 보이지 않았다. IGF-1 농도와 초기 체중 증가는 미숙아 망막병증의 예측 인자로서 통계학적인 유의성을 보이지 않아 정기적인 안과 검사를 대체할 수는 없는 것으로 보여진다.

참고문헌

- Bardin C, Zolkowitz P, Papageorgiou A. Outcome of small-for-gestational age and appropriate-for-gestational age infants born before 27 weeks of gestation. *Pediatrics* 1997;100:1-5
- Chen J, Smith LE. Retinopathy of prematurity. *Angiogenesis* 2007;10(2):133-140
- Darlow BA, Hutchinson JL, Henderson-Smart DJ, Donoghue DA, Simpson JM. Prenatal risk factors for severe retinopathy of prematurity among very preterm infants of the Australian and New Zealand Neonatal Network. *Pediatrics*. 2005;115:990-996
- Drenger KA, Trese MT, Capone A Jr. Aggressive posterior retinopathy of prematurity. *Retina* 2010; 30(4 Suppl):S37-40
- Early Treatment of Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Revised indications for the treatment of retinopathy of prematurity: results of the early treatment for retinopathy of prematurity randomized trial. *Arch Ophthalmol* 2003;121:1684-1696
- Gluckman PD. Clinical review 68: the endocrine regulation of fetal growth in late gestation: the role of insulin-like growth factors. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:1047-1050
- Hellström A, Engström E, Hård AL, Albertsson-Wikland K, Carlsson B, Niklasson A, Löfqvist C, Svensson E, Holm S, Ewald U, Holmström G, Smith LE. Postnatal serum insulin-like growth factor I deficiency is associated with retinopathy of prematurity and other complications of premature birth. *Pediatrics* 2003;112(5):1016-1020
- Hellström A, Hård AL, Sngström E, Niklasson A, Andersson E, Smith L, Löfqvist C. Early weight gain predicts retinopathy of preterm infants: new, simple, efficient approach to screening. *Pediatrics* 2009;123(4):e638-645
- Hellström A, Ley D, Hansen-Pupp I, Niklasson A, Smith L, Löfqvist C, Hård AL. New sights into the

- development of retinopathy of prematurity—importance of early weight gain. *Acta Paediatr* 2010; 99(4):502–508
- Iniguez G, Ong K, Bazaes R, Avila A, Salazar T, Dunger D, Mericq V. Longitudinal changes in insulin-like growth factor-I, insulin sensitivity, and secretion from birth to age three years in small-for-gestational-age children. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:4645–4649
- International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. The international classification of retinopathy of prematurity revisited. *Arch Ophthalmol* 2005;123(7):991–999
- Kajantie E, Hytinen T, Koistinen R, Risteli J, Ruttanen EM, Seppälä M, Andersson S. Markers of type I and type III collagen turnover, insulin-like growth factors, and their binding proteins in cord plasma of small premature infants: relationship with fetal growth, gestational age, preeclampsia, and antenatal glucocorticoid treatment. *Pediatr Res* 2001;49:481–489
- Karna P, Muttineni J, Angell L, Karmus W. Retinopathy of prematurity and risk factors: a prospective cohort study. *BMC Pediatr* 2005;5(1):18
- Kleberg A, Warren I, Norman E, Mörelus E, Berg AC, Mat-Ali E, Holm K, Fielder A, Nelson N, Hellström-Westas L. Lower stress responses after newborn individualized developmental care and assessment program during eye screening examinations for retinopathy or prematurity: a randomized study. *Pediatrics* 2008;121(5):1267–1278
- Le Roith D. Seminars in medicine of the Beth Israel Deaconess Medical Center. Insulin-like growth factors. *N Engl J Med* 1997;336:633–640
- Löfqvist C, Andersson E, Sigurdsson J, Engström E, Hård AL, Niklasson A, Smith LE, Hellström A. Longitudinal postnatal weight and insulin-like growth factor I measurements in the prediction of retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol* 2006; 124:1711–1718
- Löfqvist C, Hansen-Pupp I, Andersson E, Holm K, Smith LE, Ley D, Hellström A. Validation of a new retinopathy of prematurity screening method monitoring longitudinal postnatal weight and insulinlike growth factor I. *Arch Ophthalmol* 2009; 127(5):622–627
- Ohkawa N, Shoji H, Kitamura T, Suganuma H, Yoshikawa N, Suzuki M, Lee T, Hisata K, Shimizu T. IGF-I, leptin and active ghrelin in very low birth weight infants during the first 8 weeks of life. *Acta Paediatr*. 2010;99(1):37–41
- Outcomes in British Columbia: a 10-year analysis. *J Perinatol* 2008;28(8):566–572
- Reynolds JD, Dobson V, Quinn GE, Fielder AR, Saunders RA, Hardy RJ, Phelps DL, Baker JD, Trese MT, Schaffer D, Tung B; CRYO-ROP and LIGHT-ROP Cooperative Study Groups. Evidence-based screening criteria for retinopathy of prematurity: natural history data from the CRYO-ROP and LIGHT-ROP studies. *Arch Ophthalmol* 2002;120 (11):1470–1476
- Schiariti V, Matsuba C, Houbé JS, Synnes AR. Severe retinopathy of prematurity and visual Smith LE. Pathogenesis of retinopathy of prematurity. *Growth Horm IGF Res* 2004;14:S140–S144
- Wu C, Deborah K, Vanderveen K, Hellström A, Löfqvist C, Smith LE. Logitudinal postnatal weight measurements for the prediction of retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol* 2010;128(4): 443–447
- Wu C, Löfqvist C, Smith LE, VanderVeen DK, Hellström A. Importance of early postnatal weight gain for normal retinal angiogenesis in very preterm infants: a multicenter study analyzing weight, velocity deviations for the prediction of retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol* 10.1001/archophthalmol 2012.243