

İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1 ve Premature Morbiditeleri: Bronkopulmoner Displazi, Premature Retinopatisi, İntraventriküler Kanama ve Nekrotizan Enterokolit

Insulin-Like Growth Factor-1 and Morbidities of Prematurity: Bronchopulmonary Dysplasia, Retinopathy of Prematurity, Intraventricular Hemorrhage and Necrotizing Enterocolitis

Bayram Ali Dorum¹, Nilgün Köksal¹, Hilal Özkan¹, Salih Çağrı Çakır¹, Cansu Yılmaz², Taner Özgür², Ferah Budak³

¹Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D, Neonatoloji Bilim Dalı, Bursa.

²Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D, Bursa.

³Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, İmmünoloji A.D, Neonatoloji Bilim Dalı, Bursa.

ÖZ

GİRİŞ ve AMAÇ: İnsülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) fetal ve postnatal dönemde etkili önemli bir büyüme faktörüdür. Prematüre doğum sonrası serum IGF-1 düzeyleri hızlıca düşmekte intrauterin dönemden daha da düşük seviyelerde kalabilmektedir. Bu çalışmada serum IGF-1 düzeylerinin, bronkopulmoner displazi (BPD), prematüre retinopatisi (PR), intraventriküler kanama (İVK) ve nekrotizan enterokolit (NEK) gibi prematüre morbiditeleri ile ilişkisinin olup olmadığı ve morbiditeleri ön görmede belirteç olarak kullanıp kullanılamayacağı araştırılmıştır.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Bu ileriye yönelik, gözlemsel çalışmaya, doğum yaşı ≤32 hafta olan prematüre bebekler alındı. Bebeklerin yaşamların 1, 3, 7, 21 ve 28. günlerinde serum IGF-1 düzeyleri ölçüldü. Neonatal morbiditeler açısından izlemleri yapıldı.

BULGULAR: Çalışmaya toplam 93 bebek alındı. Bebeklerin ortalama doğum ağırlığı 1236,11±354,06 gr, ortalama doğum yaşları 29,43±2,10 hafta idi. BPD ve PR gelişen bebeklerin serum IGF-1 değerleri, gelişmeyenlere göre anlamlı olarak düşük saptandı. İVK ve NEK gelişen hastalarda ise IGF-1 düzeyleri açısından gelişmeyenlere göre anlamlı fark saptanmadı.

TARTIŞMA ve SONUÇ: Prematüre bebeklerde BPD ve PR gelişimi ile ilk 4 haftadaki düşük IGF-1 düzeyleri arasında belirgin ilişki mevcuttur.

Anahtar Kelimeler: Bronkopulmoner displazi, insülin benzeri büyüme faktörü-1, prematüre, prematüre retinopatisi.

Yayın hakları Güncel Pediatri 'ye aittir.

Sorumlu yazar yazışma adresi: Bayram Ali DORUM. Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Bursa

E-posta:

SUMMARY

INTRODUCTION: Insulin-like growth factor-1 (IGF-1) is important for fetal and postnatal development. After premature births, serum IGF-1 concentrations rapidly decrease and can stay at much lower levels than during the intrauterine period. In this study, we aimed to ascertain whether IGF-1 is associated with morbidities of prematurity such as bronchopulmonary dysplasia (BPD), retinopathy of prematurity (ROP), intraventricular hemorrhage (IVH), and necrotizing enterocolitis (NEC), and is a useful predictor of these diseases.

METHODS: We enrolled newborn infants born at a postmenstrual age of ≤ 32 weeks in this prospective observational cohort study. Serum IGF-1 levels were measured serially in blood samples on the 1st, 3rd, 7th, 21st, and 28th day.

RESULTS: A total of 93 infants were enrolled in the study. All these infants had the following characteristics at birth: weight 1236.11 ± 354.06 g, and gestational age 29.43 ± 2.10 weeks. All of the IGF-1 levels were significantly lower in the group which developed BPD or ROP ($p < 0.001$). The patients who developed IVH and NEC also had lower IGF-1 levels.

DISCUSSION and CONCLUSION: Strong correlations have been found between low serum IGF-1 levels during the first four weeks and development of BPD and ROP.

Keywords: Bronchopulmonary dysplasia, insulin-like growth factor-1, prematurity, retinopathy of prematurity.

Giriş

Prematüre doğumlar yenidoğan ölümlerinin başlıca sebeplerindedir. Yaşayan bebeklerde de, kısa ve uzun dönem önemli etkileri olan, bronkopulmoner displazi (BPD), premature retinopatisi (PR), intraventriküler kanama (İVK), nekrotizan enterokolit (NEK) gibi ciddi morbiditeler görülebilmektedir.

İnsülin benzeri büyüme faktörü 1 (IGF-1) intrauterin büyüme ve gelişim için gerekli ve önemlidir (1). Gebelik haftası arttıkça, özellikle son haftalarda, konsantrasyonları hızla artmaktadır (2). Ancak prematüre bir doğum sonrası plasental ve maternal kaynakların kaybı ile IGF-1 düzeyleri hızlıca düşmekte ve beklenen düzeylerin altında kalmaktadır (3). Literatürde düşük IGF-1 düzeylerinin BPD, PR, İVK, NEK gibi morbiditeler ile ilişkili olduğuna dair yayınlar bildirilmektedir (1,4,5). Tamamlanmamış retinal vaskülarizasyon ile doğan prematüre bebeklerde, IGF-1 normal vaskülarizasyon için önemli ve gereklidir. IGF-1 eksikliğinde normal vaskülarizasyon olamamakta ve bu durum retinopati gelişimine zemin hazırlamaktadır. IGF-1 replasmanının hayvan deneylerinde oksijene bağlı retinopati duyarlılığını azalttığı gösterilmiştir (2). Prenatal dönemde akciğerlerde organogenez ve akciğer gelişimi üzerine olumlu etkileri olan IGF-1'in eksikliği, alveolarizasyonunu tamamlamadan doğan bebeklerde kronik akciğer hastalığı gelişimine katkıda bulunmaktadır (4). Bir çok dokuda olduğu gibi santral sinir sisteminde de beyin hücrelerinin apoptoz, proliferasyon, matürasyon ve farklılaşmasında IGF-1'in etkileri olmaktadır (1,2).

Bu çalışmada prematüre bebeklerde düşük IGF-1 düzeylerinin prematüre morbiditelerinin artışı ile ilişkili olduğu hipotez edilmiş ve yaşamın ilk bir ayı içerisindeki seri olarak bakılan serum IGF 1 düzeylerinin prematüre morbiditeleri ile ilişkisinin ortaya konması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler

Çalışma prospektif, gözlemsel olarak 2015-2017 yılları arasında, üçüncü basamak yenidoğan yoğun bakım ünitesinde gerçekleştirilmiştir. Çalışma için yerel etik komiteden izin alınmıştır (Karar no: 2014-2/24). Çalışmaya 32 gestasyonel hafta ve altında doğmuş olan prematüre bebekler dahil edilmiş, çalışmaya alınan bebeklerin ebeveynlerinden yazılı ve sözlü onam alınmıştır. Doğumsal anomalisi olan, çalışmayı tamamlamadan ölen bebekler çalışmadan çıkartılmıştır.

Bebeklerin izlemlerinde nabız oksimetrede saturasyon hedefi %90-95 arasında hedeflenmiştir. Bebeklere ilk günden itibaren 3 gr/kg/gün protein ve 1 gr/kg/gün lipid içeriği olan total parenteral beslenme (TPB) başlanmıştır. Üçüncü günden itibaren TPB, 3.5 gr/kg/gün protein, ve 3 gr/kg/gün lipid olacak şekilde sürdürülmüştür. Enteral beslenme miktarları 80 ml/kg/güne ulaşıncaya TPB kesilmiştir. Sonrasında bebekler güçlendirilmiş anne sütü ya da prematüre maması ile beslenmişlerdir. Ünite protokolümüze göre profilaktik olarak, 1250 gr altındaki tüm bebekler kafein tedavisi, 1000 gr altındaki bebekler de flukonazol tedavisi almışlardır

Bebeklerin PR açısından takipleri Amerikan Pediatri Akademisi önerileri doğrultusunda gerçekleştirilmiştir (6). Göz muayeneleri haftalık ya da iki haftada bir, çalışmadan haberi olmayan, aynı oftalmolog tarafından gerçekleştirilmiştir. BPD tanı ve sınıflaması yeni BPD kriterlerine göre yapılmıştır (7). İVK açısından 1, 3 ve 7. günlerde ve ardından haftalık olarak kranyal ultrasonografi ile izlenmişlerdir. NEK için modifiye Bell kriterleri kullanılmıştır.

IGF-1 düzeyleri için hastalardan 1, 3, 7, 21 ve 28. günlerde kan örnekleri alınmış ve santrifüje edilerek serumları -20°C'de saklanmışlardır. Tüm örnekler toplandıktan sonra serum IGF1 düzeyleri ELİSA (Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay) yöntemi ile kit üreticisi firmanın önerileri doğrultusunda çalışılmıştır (Wuhan Fine Biological Tec. Co., Wuhan, China).

İstatiksel analizler için Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) programı (versiyon 23) kullanılmıştır. Değişkenler arasındaki ilişki ve anlamlılık için t-test, Mann-Whitney U ve ki-kare testleri kullanılmıştır. P<0.05 anlamlı kabul edilmiştir. ROC analizleri için MedCalc yazılımı kullanılmıştır.

Bulgular

Çalışma süresi boyunca gebelik yaşı ≤ 32 hafta ve altında, toplam 194 bebek ünitemize yatırılmıştı. Yirmi dört bebek anomalileri nedeniyle çalışmaya alınmadı. Kırk bebek aileleri onam vermediği ve 37 bebek çalışmayı tamamlayamadığı için değerlendirilmedi. Toplam 93 bebeğin verileri değerlendirildi. Bebeklerin genel demografik özellikleri ve morbidite oranları Tablo 1’de verilmiştir.

Tablo 1: Çalışmaya alınan bebeklerin genel özellikleri ve morbidite oranları

Neonatal özellikler ve morbiditeler	
Gestasyonel yaş (hafta), mean \pm std	29,43 \pm 2,10
Doğum ağırlığı (gram), mean \pm std	1236,11 \pm 354,06
Erkek cinsiyet, n (%)	48 (51,6)
Antenatal steroid uygulaması, n (%)	73 (78,5)
Sezaryan doğum, n (%)	84 (90,3)
Respiratuar distres sendromu, n (%)	61 (65,6)
Patent duktus arteriozus, n (%)	53 (57)
Sepsis, n (%)	29 (31,2)
Bronkopulmonar displazi, n (%)	36 (38,7)
Hafif, n (%)	16
Orta, n (%)	12
Ağır, n (%)	8
Prematüre retinopatisi, n (%)	30 (32,3)
Evre 1, n (%)	16
Evre 2, n (%)	8
Evre 3, n (%)	6
İntraventriküler kanama, n (%)	33 (35,5)
Evre 1, n (%)	20
Evre 2, n (%)	8
Evre 3, n (%)	3
Evre 4, n (%)	2
Nekrotizan enterokolit, n (%)	11 (11,8)
Evre 1, n (%)	7
Evre 2, n (%)	2
Evre 3, n (%)	2

Bebeklerin BPD gelişimi açısından demografik, neonatal özellikleri ve laboratuvar sonuçları Tablo 2’de verilmiştir.

Tablo 2. Bronkopulmoner displazi gelişen ve gelişmeyen hastaların demografik, neonatal özellikleri ve serum IGF-1* düzeyleri

Demografik özellikler	Bronkopulmoner displazi		P
	Evet (n=36)	Hayır (n=57)	
Doğum ağırlığı (gram), mean±std	1058.44±281.15	1348.33±351.32	<0.001
Gestasyonel yaş (hafta), mean±std	28.13±1.86	30.24±1.83	<0.001
Preeklempsi, %	33.3	31.6	0.86
Antenatal steroid tedavisi, %	77.8	78.9	0.89
APGAR 5. dakika, mean±std	6.44±1.84	7.48±1.52	0.004
Sezeryan doğum, %	88.6	90.9	0.71
Oksijen tedavisi (gün), median (min-max)	48.5 (13-208)	15 (0-150)	<0.001
Entübasyon günü, median (min-max)	12 (0-115)	2 (0-45)	<0.001
Prematüre retinopatisi, %	52.8	19.3	0.001
Nekrotizan enterokolit, %	17.1	8.9	0.24
Patent duktus arteriozus, %	77.8	43.9	0.001
İntraventriküler kanama, %	45.7	29.8	0.12
Respiratuvar distres sendromu, %	83.3	55.4	0.006
Laboratuvar sonuçları			
IGF-1 1. gün (ng/mL), median (min-max)	16,68 (8,91 - 34,26)	33,36 (9,72 - 45,67)	<0.001
IGF-1 3. gün (ng/mL), median (min-max)	16,28 (4,24-41,34)	29,85 (4,74 - 44,46)	<0.001
IGF-1 7. gün (ng/mL), median (min-max)	17,91 (6,85 - 42,14)	32,65 (9,05 - 47,24)	<0.001
IGF-1 21. gün (ng/mL), median (min-max)	16,45 (7,82 - 41,21)	28,39 (10,63-46,87)	<0.001
IGF-1 28. gün (ng/mL), median (min-max)	17,21 (4,24 - 42,31)	31,67 (9,65 - 50,12)	<0.001

*IGF1: İnsülin benzeri büyüme faktörü 1

BPD gelişen hastaların IGF-1 düzeyleri anlamlı olarak, tüm örneklerde, daha düşük saptanmıştır. ROC analizinde BPD gelişimi açısından farklı günlerdeki IGF-1 kesme değerleri Tablo 3’te gösterilmiştir. Doğum haftası ve doğum ağırlığı ile birlikte yapılan regresyon analizinde düşük IGF-1 değerinin BPD gelişimi açısından bağımsız bir risk faktörü olmadığı görülmüştür (p>0.05).

Tablo 3. Farklı günler için bronkopulmoner displaziyi öngörmede kullanılacak IGF-1 kesme değerleri

Variable	Cut-off (ng/ml)	AUC	P	95% CI	Sensivite	Spesifite
IGF-1, 1. gün	≤30	0.857	<0.001	0.731 to 0.938	97	65
IGF-1, 3. gün	≤23	0.829	<0.001	0.699 to 0.919	74	81
IGF-1, 14. gün	≤26	0.837	<0.001	0.709 to 0.925	82	78
IGF-1, 21. gün	≤22	0.857	<0.001	0.731 to 0.938	87	68
IGF-1, 28. gün	≤22	0.876	<0.001	0.755 to 0.951	77	80

IGF-1: insulin-like growth factor-1

Bebeklerin PR gelişimi açısından demografik, neonatal özellikleri ve laboratuvar sonuçları Tablo 4'te verilmiştir.

Tablo 4: Prematüre retinopatisi gelişen ve gelişmeyen hastaların demografik, neonatal özellikleri ve serum IGF-1* düzeyleri

	Prematüre retinopatisi		P
	Evet (n=30)	Hayır (n=63)	
Demografik özellikler			
Doğum ağırlığı (gram), mean±std	1056.83±351.23	1321±58±324.58	0.001
Gestasyonel yaş (hafta), mean±std	28,03±2.18	30.09±1.72	<0.001
Preeklempsi, %	40	28.6	0.27
Antenatal steroid tedavisi, %	80	77.8	0.80
APGAR 5. dakika, mean±std	6.33±1.93	7.43±1.49	0.004
Sezeryan doğum, %	82.8	93.4	0.11
Oksijen tedavisi (gün), median (min-max)	44.0 (6-208)	17.50 (0-60)	<0.001
Entübasyon günü, median (min-max)	14 (0-115)	2 (0-33)	0.001
Nekrotizan enterokolit, %	20.7	8.1	0.085
Patent duktus arteriosus, %	63.3	54.0	0.39
İntraventriküler kanama, %	53.3	27.4	0.015
Respiratuvar distres sendromu, %	76.7	61.3	0.14
Bronkopulmoner displazi, %	63.3	27	0.001
Laboratuvar sonuçları			
IGF-1 1. gün (ng/mL), median (min-max)	14,61 (8,91 - 37,31)	30,37 (15,59 - 45,67)	<0.001
IGF-1 3. gün (ng/mL), median (min-max)	11,33 (4,24 - 39,27)	29,83 (14,87 - 44,46)	<0.001
IGF-1 7. gün (ng/mL), median (min-max)	12,88 (7,65 - 29,24)	3,12 (9,17 - 47,24)	<0.001
IGF-1 21. gün (ng/mL), median (min-max)	12,72 (7,82 - 46,87)	26,40 (16,40 - 46,70)	<0.001
IGF-1 28. gün (ng/mL), median (min-max)	15,37 (4,24 - 35,17)	30,93 (16,17 - 50,11)	<0.001

*IGF1: İnsülin benzeri büyüme faktörü 1

PR gelişen hastaların IGF-1 düzeyleri anlamlı olarak, tüm örneklerde, daha düşük saptanmıştır. ROC analizinde BPD gelişimi açısından farklı günlerdeki IGF-1 kesme değerleri Tablo 5'te gösterilmiştir. Düşük IGF-1 düzeyleri, doğum haftası ve doğum ağırlığı ile birlikte yapılan regresyon analizinde PR gelişimi açısından bağımsız bir risk faktörü olarak saptanmamıştır ($p>0.05$).

Tablo 5. Farklı günler için premature retinopatisini öngörmede kullanılabilir IGF-1* kesme değerleri

Variable	Cut-off (ng/ml)	AUC	P	95% CI	Sensivite	Spesifite
IGF-1, 1. gün	≤ 16	0.876	<0.001	0.755 to 0.951	97	65
IGF-1, 3. gün	≤ 16	0.878	<0.001	0.757 to 0.952	74	81
IGF-1, 14. gün	≤ 16	0.906	<0.001	0.739 to 0.969	82	78
IGF-1, 21. gün	≤ 16	0.867	<0.001	0.744 to 0.945	87	68
IGF-1, 28. gün	≤ 16	0.927	<0.001	0.820 to 0.981	77	80

*IGF1: İnsülin benzeri büyüme faktörü 1

İVK gelişen bebeklerin gestasyonel yaşları (28.81 ± 2.39 ile 29.77 ± 1.88 hafta) ve doğum ağırlıkları (1129.39 ± 275.07 ile 1304.55 ± 375.84 gr) gelişmeyen bebeklere göre anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır. IGF1 düzeyleri tüm örneklerde İVK gelişen bebeklerde daha düşük olmasına karşın anlamlı farklılık saptanmamıştır.

NEK gelişen bebeklerin gestasyonel yaşları gelişmeyen bebekler ile benzer iken, doğum ağırlıkları (990 (585-1245) ile 1310 (630-2200) gr) gelişmeyen bebeklere göre anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır. IGF1 düzeylerinin de her iki grup arasında benzer olduğu görülmüştür.

Tartışma

Prematüre bebeklerde gestasyonel yaş azaldıkça BPD, PR, İVK ve NEK gibi morbiditeler artmaktadır (8). Çalışmamızda, 32 hafta ve altında doğmuş prematüre bebeklerde BPD sıklığı %38, PR sıklığı %32, İVK sıklığı %35 ve NEK sıklığı %11 saptanmıştır. Ünitimizde saptanan bu oranlar gelişmiş ülkelerden yayınlanan literatür ile kıyaslandığında, bu ülkelerdeki 28 hafta ve altındaki oranlar ile benzerlik göstermekte olup, 32 hafta ve altı için yüksek görünmektedir (8).

Antenatal steroid kullanım oranlarının istenen düzeylerde olmaması bu durumun sebeplerinden biri olarak görünmektedir.

Bu morbiditelerin prematüre bebeklerde düşük IGF-1 düzeyleri ile de ilişkili olduğu bildirilmektedir (9). Birçok organda dokuların gelişimine etkisi olan IGF-1, retinada vaskülarizasyon, akciğerlerde matürasyon ve alveolarizasyon, beyin hücrelerinde farklılaşma ve gelişim üzerine etki etmektedir. Eksikliğinde bu organlarda gelişim bozuklukları ortaya çıkmakta ve bu durum sıklıkla organ gelişimlerin tamamlanmadan doğan prematüre bebeklerde gözlenmektedir. Hellström ve ark., 24-32 hafta arasındaki 84 prematüre bebekte düşük IGF1 düzeylerinin artmış BPD, PR, İVK ve NEK ile birlikte olduğunu bildirmişlerdir (10). Bu çalışmada da 32 hafta ve altında doğmuş olan 93 bebeğin yaşamın ilk ayında seri IGF-1 düzeyleri ölçülmüş ve morbidite gelişen bebeklerin daha düşük IGF-1 düzeylerine sahip olduğu görülmüştür.

Bu çalışmada BPD gelişimi açısından hastaların farklı günlerdeki IGF-1 düzeyleri karşılaştırılmıştır. BPD gelişen hastaların anlamlı olarak düşük IGF-1 düzeylerine sahip olduğu görülmüştür. Ek olarak ROC analizi ile farklı günlerdeki BPD gelişimi açısından IGF-1 kesme değerleri tespit edilmiştir.

Deneyisel çalışmalarda IGF-1'in retinal vaskülarizasyon açısından önemli role sahip olduğu gösterilmiştir (11,12). Prematüre doğum sonrası IGF-1 düzeyleri düşmekte ve bu durum VEGF sinyalizasyonunu ve retinal vaskülarizasyonu olumsuz etkilemektedir (13). Bunun yanında düşük IGF1 düzeylerinin klinik bir göstergesi olan postnatal yetersiz kilo alımı, PR gelişimi ile yakından ilişkilidir (14,15). Pérez-Muñuzuri ve ark. postnatal 3. haftadaki düşük IGF-1 düzeylerinin PR gelişimi açısından doğum haftasından bağımsız bir risk faktörü olduğunu bildirmişlerdir (16). Bu çalışmada da PR gelişen hastaların tüm örneklerde anlamlı olarak düşük IGF-1 düzeylerine sahip olduğu saptanmıştır. Ancak doğum haftası ve gestasyonel yaş ile birlikte yapılan regresyon analizinde bağımsız bir risk faktörü olarak saptanmamıştır. Aynı zamanda PR gelişimi açısından kesme değerler tespit edilmiştir.

Literatürde yüksek IGF-1 düzeylerinin daha iyi bir nöromotor gelişim ile ilgili olduğu bildirilmektedir (17). Düşük IGF1 düzeylerinin de artmış İVK gelişimi riski ile ilişkili olduğu bildirilmektedir (15). Bu çalışmada da İVK gelişen hastaların daha düşük IGF-1 düzeylerine sahip olduğu ancak bunun istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşmadığı görülmüştür.

Hellstrom ve ark. düşük IGF-1 düzeylerinin NEK riskini artırdığını bildirmişlerdir (10). Ozen ve ark. da yaptıkları deneysel çalışmada IGF-1'in intestinal mukoza üzerine koruyucu etkilerinin olduğunu göstermişlerdir (18). Bu çalışmada ise NEK gelişen ve gelişmeyen bebeklerin IGF1 düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

Çalışmamızın en önemli kısıtlılığı NEK olgu sayısı ve diğer morbiditeler açısından farklı evrelerdeki hasta sayısının azlığı ve bu alt grupların karşılaştırılmamasıdır.

Sonuç

Bu çalışmada düşük IGF1 düzeylerinin prematürite ve komplikasyonları ile yakın ilişkisi olduğu gösterilmiştir. Bu çalışma, BPD ve PR gibi morbiditeler için yüksek riske sahip bebeklerde IGF1 replasman tedavileri için kanıtlar sunmaktadır. Bununla birlikte, IGF1 düzeylerinin, NEK ve İVK gelişimi ile ilişkisinin daha net ortaya konması için çalışmalara gereksinim vardır.

Kaynaklar:

1. Netchine I, Azzi S, Le Bouc Y, Savage MO. IGF1 molecular anomalies demonstrate its critical role in fetal, postnatal growth and brain development. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2011;25:181-90.
2. Ley D, Hansen-Pupp I, Niklasson A, Domellöf M, Friberg LE, Borg J, et al. Longitudinal infusion of a complex of insulin-like growth factor-I and IGF-binding protein-3 in five preterm infants: pharmacokinetics and short-term safety. *Pediatr Res* 2013;73:68-74.
3. Hansen-Pupp I, Hövel H, Löfqvist C, Hellström-Westas L, Fellman V, Hüppi PS, et al. Circulatory insulin-like growth factor-I and brain volumes in relation to neurodevelopmental outcome in very preterm infants. *Pediatr Res* 2013;74:564-9.
4. Löfqvist C, Hellgren G, Niklasson A, Engström E, Ley D, Hansen-Pupp I. Low postnatal serum IGF-I levels are associated with bronchopulmonary dysplasia (BPD). *Acta Paediatr* 2012;101:1211-6.
5. Hansen-Pupp I, Hövel H, Hellström A, Hellström-Westas L, Löfqvist C, Larsson EM, et al. Postnatal decrease in circulating insulin-like growth factor-I and low brain volumes in very preterm infants. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:1129-35.
6. Academy A, Ophthalmology P. Screening examination of premature infants for retinopathy of prematurity. *Pediatrics* 2013;131:189-95.
7. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary Dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1723-9.

8. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, Shankaran S, Laptook AR, Walsh MC, et al. Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics* 2010;126:443–56.
9. Capoluongo E, Ameglio F, Zuppi C. Insulin-like growth factor-I and complications of prematurity: a focus on bronchopulmonary dysplasia. *Clin Chem Lab Med* 2008;46:1061–6.
10. Hellström A, Engström E, Hard AL, Albertsson-Wikland K, Carlsson B, Niklasson A, et al. Postnatal Serum Insulin-Like Growth Factor I Deficiency Is Associated With Retinopathy of Prematurity and Other Complications of Premature Birth. *Pediatrics* 2003;112:1016–20.
11. Chung JK, Hallberg B, Hansen-Pupp I, Graham MA, Fetterly G, Sharma J, et al. Development and verification of a pharmacokinetic model to optimize physiologic replacement of rhIGF-1/rhIGFBP-3 in preterm infants. *Pediatr Res* 2017;81:504–10.
12. Stahl A, Connor KM, Sapienza P, Chen J, Dennison RJ, Krahn NM, et al. The mouse retina as an angiogenesis model. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51:2813–26.
13. Hellstrom A, Perruzzi C, Ju M, Engstrom E, Hard AL, Liu JL, et al. Low IGF-I suppresses VEGF-survival signaling in retinal endothelial cells: Direct correlation with clinical retinopathy of prematurity. *Proc Natl Acad Sci* 2001;98:5804–8.
14. Hawkes CP, Grimberg A. Insulin-Like Growth Factor-I is a Marker for the Nutritional State. *Pediatr Endocrinol Rev* 2015;13:499–511.
15. Hansen-Pupp I, Löfqvist C, Polberger S, Niklasson A, Fellman V, Hellström A, et al. Influence of insulin-like growth factor 1 and nutrition during phases of postnatal growth in very preterm infants. *Pediatr Res* 2011;69:448–53.
16. Pérez-Muñuzuri A, Fernández-Lorenzo J, Couce-Pico M, Blanco-Teijeiro M, Fraga-Bermúdez J. Serum levels of IGF1 are a useful predictor of retinopathy of prematurity. *Acta Paediatr* 2010;99:519–25.
17. Cheong JL, Hunt RW, Anderson PJ, Howard K, Thompson DK, Wang HX, et al. Head growth in preterm infants: correlation with magnetic resonance imaging and neurodevelopmental outcome. *Pediatrics* 2008;122:1534–40.
18. Ozen S, Akisu M, Baka M, Yalaz M, Sozmen EY, Berdeli A, et al. Insulin-like growth factor attenuates apoptosis and mucosal damage in hypoxia/reoxygenation-induced intestinal injury. *Biol Neonate* 2005;87:91–6.