

신생아집중치료실 입원아의 혈청 IGF-1과 성장 및 질병 사이의 관련성

경북대학교 의과대학 소아과학교실

김정옥 · 임해리 · 김행미

= Abstract =

The association between serum IGF-1 and neonatal growth and disease in a NICU

Jung Ok Kim, M.D., Hae Ri Lim, M.D., and Heng Mi Kim, M.D.

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

Purpose : The objective of this study was to establish the serum IGF-1 level in newborn infants, and investigate its association with growth and diseases.

Methods : In a retrospective study, serum IGF-1 levels were measured for newborn infants admitted to NICU at Kyungpook University Hospital from March 2007 to July 2007. Birth data, disease history, and hospital course were obtained from medical records.

Results : Of 52 blood samples obtained at birth, serum IGF-1 levels in 30 preterm infants (31.6 ± 27.3 ng/mL) were lower than in 22 full-term infants (53.4 ± 40.0 ng/mL; $P < 0.05$). In sick full-term infants, serum IGF-1 levels (46.0 ± 40.2 ng/mL) were lower than in healthy full-term infants (64.1 ± 39.5 ng/mL; $P < 0.05$). In preterm infants, there were no differences in IGF-1 levels between healthy (33.2 ± 23.3 ng/mL) and sick infants (30.6 ± 30.4 ng/mL); however, IGF-1 levels in both sick and healthy preterm infants were lower than in healthy full-term infants. Among infants admitted after 8 days of life, serum IGF-1 levels were higher in infants who gained weight (70.8 ± 36.2 ng/mL) than in infants who lost weight (13.3 ± 19.9 ng/mL; $P < 0.01$); however IGF-1 levels showed no difference between gender or method of delivery.

Conclusion : The study showed lower IGF-1 levels in preterm infants than in full-term infants. Additionally, the IGF-1 level in infants with weight loss was lower than in infants with weight gain. These results indicate that serum IGF-1 is associated with gestational age and postnatal growth. (Korean J Pediatr 2009;52:176-180)

Key Words : IGF-1, Infant, Premature, Full term, Newborn, Weight

서 론

Insulin-like growth factor-1 (IGF-1)은 성장 호르몬 의존 펩티드(growth hormone dependent peptide)로 사람에게 있어 중요한 성장 조절 인자이다¹⁾. 소아와 성인에서는 혈청 IGF-1의 변화 양상과 이에 영향을 주는 요인 등이 연구되어 정상 성장과 성장 장애를 판정하는 좋은 생화학적 지표로 인식되고 있다¹⁾. 반면 신생아 IGF-1에 관한 조사는 많지 않으며, 주로 부당 경량아와 망막 혈관 신생에 관련된 연구에 국한되어 있다. 이들 연구에 의하면 부당경량아의 체대혈 IGF-1은 적정 체중아에 비해 낮으며²⁾ 미숙아 망막증이 발생하는 미숙아에서는 IGF-1의 지속적인 감소 양상을

나타내는 것으로 보아³⁾ IGF-1이 태아 성장과 망막의 정상적 혈관 신생에 중요한 역할을 하는 것으로 추정되고 있다⁴⁾.

이에 저자들은 신생아에서의 IGF-1 정상치를 설정하고 출생 후의 신생아 성장 및 질병 상태와 IGF-1 사이의 관련 유무를 조사하고자 이 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

2007년 3월부터 7월까지 5개월 동안 경북대학교 신생아집중치료실에 출생 당일 입원한 모든 신생아와 생후 8일 이후 입원한 만삭아를 대상으로 입원 시 혈액을 채취하여 방사선 면역 측정법으로 IGF-1을 측정하였고 분만력, 제태 주령과 출생 시 체중, 동반 질환과 입원 경과는 의무 기록지를 통해 후향적으로 조사하였다.

출생 직후 산모의 항생제 투여 혹은 조기 양막 파수로 인한 관찰과 검사 목적으로 입원한 만삭의 적정체중아 중 진찰소견과 임상경과, 검사소견에 이상이 없던 경우를 건강한 만삭아로, 제태 주령 37주 미만인 적정체중아 중 소량의 수액 보충과 보육기 관리만

Received : 26 February 2008, Revised : 12 August 2008,

Accepted : 21 January 2009

Address for correspondence : Heng-Mi Kim, M.D.

Department of Pediatrics, College of Medicine, Kyungpook National University, 50, Samduk 2-ga, jung-gu, Daegu 700-721, Korea

Tel : +82.53-420-5714, Fax : +82.53-425-6683

Email : hmkim@knu.ac.kr

을 받은 경우를 건강한 미숙아로 간주하였다. 신생아의 입원 원인은 미숙아, 저 출생체중, 감염 질환, 신생아 가사나 호흡 곤란 증후군 등의 호흡기 질환 및 복잡 심장 기형 등의 선천성 기형과 여러 원인의 황달이었다.

조사 자료는 SPSS (version 12.0k)를 사용하여 평균 비교 검정은 T-test 분석과 Mann-Whitney의 U-test 분석을, 비율 검정은 χ^2 test로 통계적 분석을 하였고 유의 수준은 $P<0.05$ 로 하였다.

결 과

5개월의 조사 기간 동안 신생아집중치료실에 입원한 신생아 중 출생 직후 채혈한 신생아는 52명, 8일 이후 채혈한 만삭아는 27명이었다.

출생 직후 채혈한 52명 가운데 만삭아는 22명, 미숙아는 30명으로 평균 혈청 IGF-1은 만삭아 53.4 ± 40.0 ng/mL, 미숙아 $31.6\pm$

27.3 ng/mL로 미숙아의 혈청 IGF-1이 만삭아에 비해 유의하게 낮았다($P<0.05$, Table 1).

만삭아 총 22명 중 건강한 만삭아 9명의 IGF-1은 64.1 ± 39.5 ng/mL, 감염 질환, 호흡 질환 및 선천성 심장 질환 등의 질병을 가진 만삭아 13명의 IGF-1은 46.0 ± 40.2 ng/mL로 질병을 동반한 신생아에서 유의하게 낮았다($P<0.05$).

30명의 미숙아 중 건강한 미숙아 12명의 혈청 IGF-1은 33.2 ± 23.3 ng/mL, 호흡 곤란 증 등의 미숙아 관련 질병을 동반한 18명의 IGF-1은 30.6 ± 30.4 ng/mL로 IGF-1측정치는 미숙아 간에 유의한 차이를 보이지 않았으나 이들 모두 건강한 만삭아의 IGF-1에 비해 유의하게 낮았다($P<0.05$, Table 2).

만삭아와 미숙아 모두 성별에 따른 IGF-1의 차이는 없었으며 (Table 3), 분만법에 있어서 질식 분만 신생아와 제왕절개 분만 신생아 사이에 IGF-1의 유의한 차이는 관찰되지 않았다(Table 4).

출생 8일 이후 입원한 만삭아는 27명으로 이들의 입원 시 체중 변화를 조사한 결과 출생체중에 비해 체중이 감소한 신생아가 10명으로 이들의 체중 감소는 평균 $5.6\pm 5.1\%$ 였고 체중이 증가한 17명은 평균 $16.4\pm 10.1\%$ 증가한 상태였다. 체중 감소군의 IGF-1은 13.3 ± 19.9 ng/mL, 체중 증가군의 IGF-1은 70.8 ± 36.2 ng/mL로 체중 증가군의 IGF-1이 현저하게 높았다($P<0.001$, Table 5).

신생아의 IGF-1을 여러 질병 별로 비교한 결과 부당경량아의 IGF-1은 32.6 ± 35.9 ng/mL로 건강한 만삭아 64.1 ± 39.5 ng/mL에 비해 낮은 측정치를 보였으나 통계학적 유의성은 없었으며 쌍생아는 태어난 순서에 따라 첫째는 37.5 ± 21.1 ng/mL, 둘째는 28.6 ± 16.2 ng/mL로 유의한 차이를 보이지 않았다. 미숙아 망막 증 환아는 2명으로 IGF-1이 각각 7.1, 9.2 ng/mL, 뇌실내 출혈

Table 1. IGF-1 Levels in Full-term and Preterm Infants

	Full-term	Preterm
No. of patients	22	30
Gestational age (weeks)	38.6 ± 1.2 (37-41)	33.4 ± 3.1 (25-36)
Birth weight (g)	$3,064.6\pm 556.7$ (1,820-3,960)	$2,076\pm 574.4$ (870-3,100)
IGF-1 (ng/mL)	$53.4\pm 40.0^*$ (6.1-159.8)	$31.6\pm 27.3^*$ (5.2-107.7)

Values are mean \pm SD, * P -value <0.05

Table 2. IGF-1 Levels in Healthy and Sick Newborn Infants

	Full-term infants		Preterm infants	
	Healthy	Sick	Healthy	Sick
No. of patients	9	13	12	18
Gestational age (weeks)	39.0 ± 0.9	38.3 ± 1.4	35.4 ± 1.0	32.1 ± 3.3
Birth weight (g)	$3,258.9\pm 387.8$	$2,930.0\pm 627.8$	$2,490.0\pm 386.9^*$	$1,800.0\pm 514.2^*$
IGF-1 (ng/mL)	64.1 ± 39.5	$46.0\pm 40.2^*$	$33.2\pm 23.3^*$	$30.6\pm 30.4^*$

Values are mean \pm SD, * P -value <0.05 vs. normal full-term infants

Table 3. Gender Differences in IGF-1 Levels

	Full-term infants		Preterm infants	
	Male	Female	Male	Female
No. of patients	17	5	21	9
Gestational age (weeks)	38.7 ± 1.2	38.1 ± 0.6	34.2 ± 2.1	31.6 ± 4.2
Birth weight (g)	$3,132.4\pm 596.8$ (1,820-3,960)	$2,834\pm 340.9$ (2,280-3,190)	$2,176.7\pm 428.1$ (1,380-3,010)	$1,841.1\pm 805.8$ (870-3,100)
IGF-1 (ng/mL)	51.3 ± 40.3 (6.1-159.8)	60.6 ± 48.0 (21.0-142.4)	36.1 ± 27.8 (5.4-107.7)	21.1 ± 24.5 (5.2-81.4)

Values are mean \pm SD

Table 4. IGF-1 Levels According to Types of Delivery

	Full-term infants		Preterm infants	
	NSVD	C-sec	NSVD	C-sec
No. of patients	5	17	15	15
Gestational age (weeks)	38.4±1.4	38.6±1.2	32.3±3.6	34.7±1.1
Birth weight (g)	3,084.0±319.0 (2,760-3,580)	3,058.8±617.4 (1,820-3,960)	1,858.7±647.9 (870-3,010)	2,293.3±403.2 (1,770-3,100)
IGF-1 (ng/mL)	59.8±47.8 (21-142.4)	51.5±38.9 (6.1-159.8)	29.4±28.7 (5.2-81.4)	36.8±27.3 (6.6-107.7)

Values are mean±SD
Abbreviation : NSVD, normal spontaneous vaginal delivery

Table 5. IGF-1 Levels According to Body Weight Changes

	Infants with weight loss	Infants with weight gain	P-value
No. of patients	10	17	-
Gestational age (weeks)	39.4±1.7	38.8±1.8	ns
Age at admission (days)	13±5.1	19.7±5.1	ns
Birth weight (g)	3,140.0±346.2	2,902.9±628.0	ns
Weight at admission (g)	2,971.0±435.6	3,352.4±656.4	ns
Weight change (%)	-5.6±5.1	16.4±10.1	<0.001
IGF-1 (ng/mL)	13.3±19.9	70.8±36.2	<0.001

Values are mean±SD
Abbreviation : ns, not significant

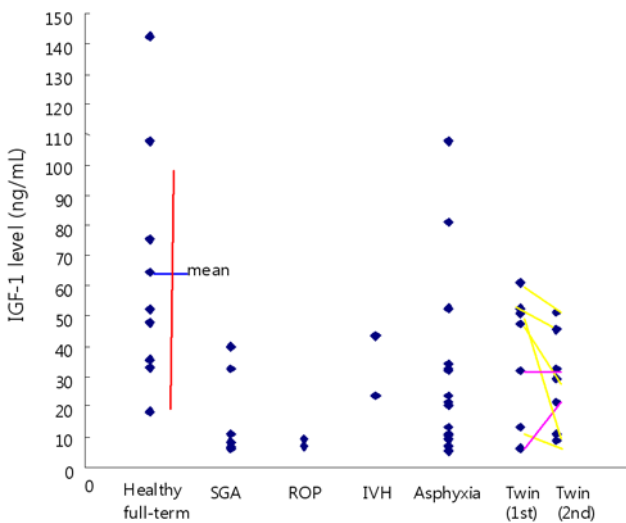


Fig. 1. IGF-1 levels in healthy full-term, SGA, ROP, IVH, asphyxia, and twin infants. Abbreviations : SGA, small for gestational age; ROP, retinopathy of prematurity; IVH, intraventricular hemorrhage.

환아의 측정치는 각각 23.8, 43.3 ng/mL였다(Fig. 1).

고 찰

IGF-1은 신체적 발달과 인체 여러 세포 유형의 조절, 분화 및

증식에 관여하는 성장 호르몬 의존성 펩티드로서 사람에게 있어 중요한 성장 조절 인자로 작용하며 태아 성장에 있어서도 중요한 역할을 한다^{1, 2)}. 임상에서는 정상적인 성장과 성장 장애를 판정하는 좋은 생화학적 지표로 인식되어^{1, 5)} 성장 호르몬 분비 장애의 임상 양상 평가와 치료에의 반응을 감시하는데 유용하게 사용되고 있다⁵⁾.

신생아 영역에서의 IGF-1 연구는 성인에 비해 매우 미흡한 실정으로 이들 조사는 대부분 제대혈을 조사한 것이다. 정상 신생아의 제대혈의 IGF-1 농도는 45-94 ng/mL^{1, 6, 7)}로 부당 경량아에서 낮으며^{2, 6, 8, 9)} 부당 중량아는 적정 체중아와 부당 경량아에 비해 IGF-1이 높^{2, 8)} 제대혈 IGF-1은 출생 시 체중과 밀접한 관련이 있다. 또한 미숙아 제대혈 IGF-1은 만삭아에 비해 감소되어 있어²⁾ 제대혈 IGF-1과 임신 주수 사이에 관련성을 보인다. 신생아와 영아의 남녀 IGF-1 측정치는 본 연구처럼 남녀 차이가 없다는 보고와^{10, 11)} 남아가 여아에 비해 낮다는 보고가 있다⁷⁾. 또한 진통 없이 제왕절개로 분만된 경우 IGF-1의 증가가 관찰된 바 있다¹²⁾.

본 연구에서 만삭아 측정치는 53.4±40.0 ng/mL이며 이 중 건강 강한 만삭아만을 대상으로 한 경우 64.1±39.5 ng/mL로 이들 조사와 유사한 측정치를 보였다. 미숙아는 만삭아에 비해 낮은 IGF-1을 보여 상기 보고들과 같은 양상을 보였으나 남녀 차이와 분만 방법에 따른 차이는 관찰되지 않았다.

영아의 IGF-1은 다른 연령과 달리 성장호르몬과 큰 관련성을 가지지 않고¹³⁾ 영양상태¹⁴⁾와 인슐린 분비의 영향을 받는다⁶⁾. 정상 신생아의 IGF-1은 출생 후 체중 증가와 체지방 체중량(lean body

mass)과 상관관계를 보이면서⁷⁾ 점차 증가하여 사춘기에 최고치에 이르고 15-70세에 지속적으로 감소하는 양상을 보인다⁵⁾. 반면 출생 후 수개월간 감소하거나¹⁾ 영아기 동안 변화를 보이지 않는 양상도 보고되고 있다^{7, 11)}.

본 연구에서는 출생 후 단기간의 체중 변화와 IGF-1간의 상관관계를 살펴보기 위해 입원 시기가 생리적 체중 감소가 회복되는 생후 8일 이상 된 만삭아의 IGF-1과 입원 시 체중의 증감 양상을 조사하였다. 대상 만삭아는 패혈증, 수막염, 요로 감염, 양막염과 폐렴 등의 감염 질환, 수신증, 복잡 심장 기형 등의 선천성 질환과 황달 등을 주소로 입원하였으며 체중 불안정을 보인 6예를 제외하고는 활력징후의 변화나 합병증 발생이 없었던 환아들이었다. 출생 시 체중에 비해 입원 시 체중이 감소한 경우 IGF-1이 현저히 감소되어($P<0.001$) 이환 질병과 입원 시 연령을 세분하여 분석하지 못한 제한점은 있으나 출생 후 체중 변화와 IGF-1사이의 관련성을 시사하는 것으로 생각된다.

부당 경량아는 출생 후 다양한 IGF-1의 변화를 보인다. 출생 시 만삭 부당 경량아는 만삭 적정 체중아 소아에 비해 IGF-1이 높으나, 미숙 부당 경량아는 미숙 적정 체중이었던 소아에 비해 IGF-1이 낮았다¹⁵⁾. 또한 미숙 적정 체중아는 만삭 적정 체중아 소아에 비해 IGF-1이 낮았고, 극소 저체중출생아였던 경우 적정 체중아, 부당경량아 모두 소아기 중반까지 IGF-1이 감소되어 있어 미숙아가 부당 경량아보다 IGF-1결합단백 축에 미치는 영향이 더 크다¹⁵⁾. 부당 경량아로 태어나 3세에 정상 체중에 이른 소아들은 출생 시 감소되어 있던 IGF-1의 출생 후 증가 폭이 적정 체중아보다 더 커서 3세에는 적정 체중으로 태어난 소아의 IGF-1보다 높았으며, 생후 1년에 측정된 IGF-1은 1년간의 신장 성장과 깊은 관련성을 보였다⁶⁾. 반면 부당 경량아로 태어나 2-6세에 여전히 키가 작은 소아들은 IGF-1이 감소되어 있었고¹⁶⁾ 성인이 되어서도 여전히 IGF-1이 낮아¹⁷⁾ 자궁 내 악 환경으로 인한 IGF-IGF 결합 단백질의 변화가 장기간 지속됨을 보이고 있다. 본 연구에서 부당 경량아는 5명으로 IGF-1 평균치는 만삭아에 비해 감소되어 있었으나 통계적 유의성 있는 차이는 아니었다.

IGF-1은 망막의 혈관 생성에 중요한 역할을 하는 혈관 내피 성장 인자(vascular endothelial growth factor, VEGF)의 활성화에 관여함으로써¹⁸⁾ 정상적인 혈관 발달에 필수적 역할을 한다. IGF-1이 부족하면 VEGF에 의한 혈관내피 세포의 성장에 필수적인 효소의 활성화가 억제됨으로써¹⁹⁾ IGF-1이 결핍된 동물에서 VEGF가 존재하더라도 정상적인 망막혈관 성장이 억제되었다. 미숙아 망막증이 발생한 미숙아는 망막증이 발생하지 않은 미숙아에 비해 IGF-1이 감소되어 있다^{3, 19, 20, 21)}. Löfqvist 등²²⁾은 미숙아를 대상으로 출생 후 1주 간격으로 체중과 IGF-1을 측정 한 결과 치료가 필요한 미숙아 망막증이 발생한 환아 6명 전원이 정상 범위를 벗어나는 관측치를 보였고 미숙아 망막증의 치료 5주 전 혹은 망막증 3단계로 발전하기 3주전에 이들 환자를 색출할 수 있다고 하였다²²⁾. 미숙아의 두위 성장 지연 역시 망막증 중증도와 관련성을 가지며 IGF-1은 두위 성장과 망막증의 중증도와 상관

관계를 보였다²³⁾. 이러한 소견들로 보아 IGF-1을 미숙아 망막증의 새로운 선별 검사 지표로 사용할 수 있을 것으로 기대되고 있으며⁴⁾ 나아가 감소된 IGF-1을 정상화함으로써 미숙아 망막증을 예방하고자^{18, 19)} 현재 이에 대한 연구가 시행되고 있다^{24, 25)}.

지속적인 IGF-1의 감소는 망막증 이외의 미숙아 관련 합병증과도 강한 연관성을 가져 기관지폐 형성이상^{26, 27)}, 괴사성 장염, 뇌실내 출혈의 발생 위험이 증가한다²⁷⁾. 신생아 가사 시 제대 혈 IGF-1 농도가 감소한다는 보고가 있으나²⁸⁾ 이와 달리 질식 중에는 변화가 일어나지 않고 질식 발생 후 6-48시간 동안 감소한다는 보고도 있다²⁹⁾. 본 연구에서는 질병을 가진 만삭아는 건강한 만삭아에 비해 IGF-1이 감소되어 있었으나 각 질병 별 통계적 유의성을 알아보기에는 대상 환자의 수가 부족하였다. 또한 본 연구는 입원 시 1회 측정함으로써 출생 후 변동 경향 및 질병 경과에 따른 변화를 충분히 조사 분석하지 못한 제한점이 있었다. 따라서 앞으로 더 많은 신생아를 대상으로 지속적인 추적 반복 검사를 시행하여 더 많은 자료의 수집이 필요할 것으로 생각되며 이를 토대로 질환의 경과 추정 및 조기 치료의 지침으로서의 유의성에 대한 연구가 계속되어야 할 것으로 생각된다.

요 약

목적 : 신생아의 IGF-1 정상치를 설정하고 신생아 성장 및 질병상태와 IGF-1치의 연관성을 조사하여 신생아 성장 및 질병 경과를 추정하는 지표로 사용할 수 있는지 알아보고자 하였다.

방법 : 2007년 3월부터 7월까지 5개월 동안 경북대학교 신생아 집중치료실에 입원한 환아들을 대상으로 입원 시 1회 채혈하여 RIA법으로 IGF-1를 측정하였다. 아울러 환아들의 의무 기록을 후향적으로 검토하여 출생 시 체중, 제대 주령, 분만 방법, 동반 질환 등을 조사하였다.

결과 : 출생 직후 채혈이 가능했던 만삭아 22명과 미숙아 30명의 혈중 IGF-1은 각각 53.4 ± 40.0 , 31.6 ± 27.3 ng/mL로 미숙아에서 유의하게 낮았다($P<0.05$). 건강한 만삭아와 질환을 동반한 만삭아의 IGF-1은 각각 64.1 ± 39.5 , 46.0 ± 40.2 ng/mL로 질환 동반 시 유의하게 낮았다($P<0.05$). 건강한 미숙아와 질환 동반 미숙아의 IGF-1은 각각 33.2 ± 23.3 , 30.6 ± 30.4 ng/mL로 두군 사이에 유의한 차이를 보이지 않았으나 이들 모두 건강한 만삭아에 비해 유의하게 낮았다($P<0.05$). 출생 8일후 이후 입원, 채혈한 신생아는 27명으로 이들 중 입원 시 체중이 출생체중에 비해 감소한 환아의 IGF-1은 13.3 ± 19.9 ng/mL, 입원 시 체중이 출생체중에 비해 증가한 환아의 IGF-1은 70.8 ± 36.2 ng/mL로 체중 감소군의 IGF-1이 유의하게 낮았다($P<0.001$). 성별 및 분만법에 따른 IGF-1의 차이는 관찰되지 않았다.

결론 : 미숙아는 만삭아에 비해 출생 당일의 IGF-1치가 낮았으며, 출생 후 체중이 감소한 만삭아의 IGF-1은 체중이 증가한 만삭아에 비해 유의하게 낮았다. 이러한 소견으로 보아 신생아의 혈청 IGF-1은 제대 주령, 출생 후 체중 증가와 관련성을 가지는 것

으로 보인다.

References

- 1) Juul A. Serum levels of insulin-like growth factor I and its binding proteins in health and disease. *Growth Horm IGF Res* 2003;13:113-70.
- 2) Akcakus M, Koklu E, Kurtoqlu S, Kula M, Koklu SS. The relationship among intrauterine growth, insulinlike growth factor I (IGF-I), IGF-binding protein-3, and bone mineral status in newborn infants. *Am J Perinatol* 2006;23:473-80.
- 3) Yeung MY. Somatotrophic axis derangement as an underlying factor in the genesis of retinopathy of prematurity. *Acta Paediatr* 2006;95:1334-40.
- 4) Villegas BE, Fernandez MF, Gonzalez R, Gallardo GJM. [Serum IGF-I levels in retinopathy of prematurity. New indications for ROP screening]. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2005;80:233-8.
- 5) Clemmons DR. Value of insulin-like growth factor system markers in the assessment of growth hormone status. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2007;36:109-29.
- 6) Iniguez G, Ong K, Bazaes R, Avila A, Salazar T, Dunger D, et al. 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;91:4645-9.
- 7) Chellakooty M, Juul A, Boisen KA, Damgaard IN, Kai CM, Schmidt IM, et al. A prospective study of serum insulin-like growth factor I (IGF-I) and IGF-binding protein-3 in 942 healthy infants: associations with birth weight, gender, growth velocity, and breastfeeding. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:820-6.
- 8) Wan G, Yu S, Liu J. Serum concentration of insulin-like growth factor-I in cord blood. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* 1998;33:720-1.
- 9) Zhu M, Xia Y, Zhang Z. [The relation between human fetal growth and the blood levels of insulin-like growth factor-I]. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* 1998;33:667-9.
- 10) Engström E, Niklasson A, Wikland KA, Ewald U, Hellström A. The role of maternal factors, postnatal nutrition, weight gain, and gender in regulation of serum IGF-I among preterm infants. *Pediatr Res* 2005;57:605-10.
- 11) Kaplowitz PB, D'Ercole AJ, Van Wyk JJ, Underwood LE. Plasma somatomedin-C during the first year of life. *J Pediatr* 1982;100:932-4.
- 12) Wang HS, Lee JD, Soong YK. Effects of labor in serum levels of insuline and insuline-like growth factor-binding proteins at the time of delivery. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1995;7:186-93.
- 13) Yang SW, Yu JS. Relationship of insulin-like growth factor-I, insulin-like growth factor binding protein-3, insulin, growth hormone in cord blood and maternal factors with birth height and birthweight. *Pediatr Int* 2000;42:31-6.
- 14) Fliesen T, Maiter D, Gerard G, Underwood LE, Maes M, Ketelslegers JM. Reduction of serum insulin-like growth factor-I by dietary protein restriction is age dependent. *Pediatr Res* 1989;26:415-9.
- 15) Cutfield WS, Regan FA, Jackson WE, Jefferies CA, Robinson EM, Harris M, et al. The endocrine consequences for very low birth weight premature infants. *Growth Horm IGF Res* 2004;14 Suppl A:S130-5.
- 16) Albertsson-Wikland K, Boguszewski M, Karlberg J. Children born small-for-gestational age: postnatal growth and hormonal status. *Horm Res* 1998;49 Suppl 2:7-13.
- 17) Verkauskiene R, Jaquet D, Deghmoun S, Chevenne D, Czernichow P, Lévy-Marchal C. Smallness for gestational age is associated with persistent change in insulin-like growth factor I (IGF-I) and the ratio of IGF-I/IGF-binding protein-3 in adulthood. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:5672-6.
- 18) Smith LE. IGF-1 and retinopathy of prematurity in the preterm infant. *Biol Neonate* 2005;88:237-44.
- 19) Smith LE. Pathogenesis of retinopathy of prematurity. *Growth Horm IGF Res* 2004;14 Suppl A:S140-4.
- 20) Chen J, Smith LE. Retinopathy of prematurity. *Angiogenesis* 2007;10:133-40.
- 21) Hellström A, Perruzzi C, Ju M, Engström 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 U S A* 2001;98:5804-8.
- 22) Löfqvist C, Andersson E, Sigurdsson J, Engström E, Hard AL, Niklasson A, et al. Longitudinal postnatal weight and insulin-like growth factor I measurements in the prediction of retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol* 2006;124:1711-8.
- 23) Löfqvist C, Engström E, Sigurdsson J, Hard AL, Niklasson A, Ewald U, et al. Postnatal head growth deficit among premature infants parallels retinopathy of prematurity and insulin-like growth factor-1 deficit. *Pediatrics* 2006;117:1930-8.
- 24) Mutapic L, Wren SM, Leske DA, Fautsch MP, Holmes JM. The effect of L-thyroxine supplementation on retinal vascular development in neonatal rats. *Curr Eye Res* 2005;30:1035-40.
- 25) Mookadam M, Leske DA, Fautsch MP, Lanier WL, Holmes JM. The anti-thyroid drug methimazole induces neovascularization in the neonatal rat analogous to ROP. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45:4145-50.
- 26) Capoluongo E, Amealio F, Lulli P, Minucci A, Santonocito C, Concolino P, et al. Epithelial lining fluid free IGF-I-to-PAPP-A ratio is associated with bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007;292:E308-13.
- 27) Helleström 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.
- 28) Dinleyici EC, Tekin N, Colak O, Aksit MA. Cord blood IGF-1 and IGF BP-3 levels in asphyxiated term newborns. *Neuro Endocrinol Lett* 2006;27:745-7.
- 29) Roelfsema V, Gunn AJ, Breier BH, Quaedackers JS, Bennet L. The effect of mild hypothermia on insulin-like growth factors after severe asphyxia in the preterm fetal sheep. *J Soc Gynecol Investig* 2005;12:232-7.