

20 000 barn blir blinda eller svårt synskadade varje år av prematuritetsretinopati

MER PREVENTIV FORSKNING BEHÖVS

För tidigt födda barn har ökad risk för synproblem på grund av prematuritetsretinopati (ROP) och hjärnskador. Årligen blir cirka 20 000 barn blinda eller gravt synskadade på grund av prematuritetsretinopati världen över. I länder med väl utvecklad neonatalvård drabbas framför allt de mest omogna barnen. I vissa länder i Asien, Östeuropa och Latinamerika där neonatalvården blivit tillräckligt bra för att omogna barn ska överleva men inte bra nog för att förhindra allvarlig ROP, och där screeningsystem och behandlingsmöjligheter saknas, är blindhet på grund av ROP ett stort problem [1].

Prematuritetsretinopati har länge betraktats som en kärlsjukdom som beror på syrgasbehandling, men det är inte bara blodkärlen som drabbas, och syrgas är bara en av riskfaktorerna. Normalt växer retinas blodkärl ut från synnervspapillen vid cirka 14 veckors ge-

Ann Hellström,
professor, överläkare
● ann.hellstrom@medfak.gu.se

Anna-Lena Hård,
med dr, ögonläkare;
båda sektionen för
pediatrisk oftalmologi,
institutionen för neurovetenskap och fysiologi, Sahlgrenska akademien, Göteborgs universitet

stationsålder och i fullgången tid är vaskulariseringen klar. Kärltillväxten stimuleras av en »fysiologisk hypoxi« som uppstår då den perifera delen av retina mognar, och denna hypoxi stimulerar bland annat vaskulär endotelial tillväxtfaktor (VEGF) [2].

Vid prematuritetsretinopati ser man en fördröjd retinal vaskularisering som i allvarigare fall följs av okontrollerad kärltillväxt som kan leda till näthinneavlossning och blindhet. Nedsatt retinal funktion vid elektroretinografi har rapporterats på barn som haft ROP, och nya undersökningsmetoder som optisk koherenstomografi, som visualiserar ögats olika lager, har visat att även neural vävnad är påverkad. Prematuritetsretinopati kan således betraktas som en neurovaskulär sjukdom [3].

Patogenes och riskfaktorer

Prematuritetsretinopati har två faser. Fas 1 startar direkt efter födelsen och karakteriseras av hämmad kärltillväxt och förlust av redan bildade blodkärl. I fas 2, efter cirka 30 veckors postmenstruell ålder, uppträder de synliga förändringarna med en skarp avgränsning mellan vaskulariserad och avaskulär näthinna och, i svårare fall, ohämmad kärltillväxt i detta område (Figur 1).

De bäst kända riskfaktorerna är låg gestationsålder och syrgasbehandling. Man vet fortfarande inte vilka nivåer av syremättnad som är optimala. Där syrgas ges utan kontroll kan även fullgångna barn bli blinda. Ju mer omoget barnet är vid födelsen desto större är risken för synhotande prematuritetsretinopati. Perifera delar av retina är outvecklade och det omogna barnet har begränsad förmåga att ställa om sin energiomsättning från anaerob glykolys till oxidativ fosforivering av fett som behövs för att tillgodose det ökade energibehovet efter födelsen [4-6]. Mycket för tidigt födda barn har svårigheter att tillgodogöra sig tillräckligt med näring under de första veckorna efter födelsen och har en långdragen relativ viktneidgång.

På senare år har forskning visat ett starkt samband mellan dålig neonatal viktutveckling och låga koncentrationer av insulinliknande tillväxtfaktor 1 (IGF-1) och senare utveckling av prematuritetsretinopati (Figur 2) [7].

Under fosterstadiet är IGF-1 en viktig tillväxtfaktor vars produktion styrs av tillgången på glukos från mamman. IGF-1 kan ses som en indikator på näringstillstånd. Fett används inte som energi av fostret i någon större omfattning men det sker en selektiv överföring via placentan av framför allt långkedjiga fleromättade fettsyror som har betydelse för struktur och funktion av membran, för neuronal funktion och metabolism. Långvarig parenteral nutrition är en riskfaktor för prematuritetsretinopati [8], och betydande mängder fett tillförs under en period när fettillförseln normalt är liten. Nu använda lipidlösningar saknar eller har lågt innehåll av de långkedjiga fleromättade fettsyror som har avgörande betydelse för uppbyggnad och funktion av retina, hjärna och andra organ.

Det verkar saknas samband mellan postnatal tillförd nutrition och IGF-1 i serum och utveckling av vikt (standardavvikelse) före 30 veckor postmenstruell ålder, vilket indikerar att barnen har problem att tillgodogöra sig tillförd näring dessförinnan [9]. Efter cirka

HUVUDBUDSKAP

- Prematuritetsretinopati (ROP) gör årligen 20 000 barn blinda eller gravt synskadade.
- I Sverige drabbas framför allt barn födda före 28 gestationsveckor, men vid mindre utvecklad vård drabbas även mer mogna barn.
- Syrgasbehandling och dålig tillväxt är betydande riskfaktorer.
- Neonatal viktutveckling kan användas för att förutspå prematuritetsretinopati.
- Hämmad neurovaskulär tillväxt i retina följs i svåra fall av patologisk kärlnybildning, näthinneavlossning och blindhet.
- Laserbehandling kan oftast förhindra blindhet.
- Anti-VEGF-behandling används allt oftare men evidens saknas för bland annat säkerhet.
- Forskningen bör inriktas på prevention som främjar det prematurfödda barnets tillväxt och utveckling.

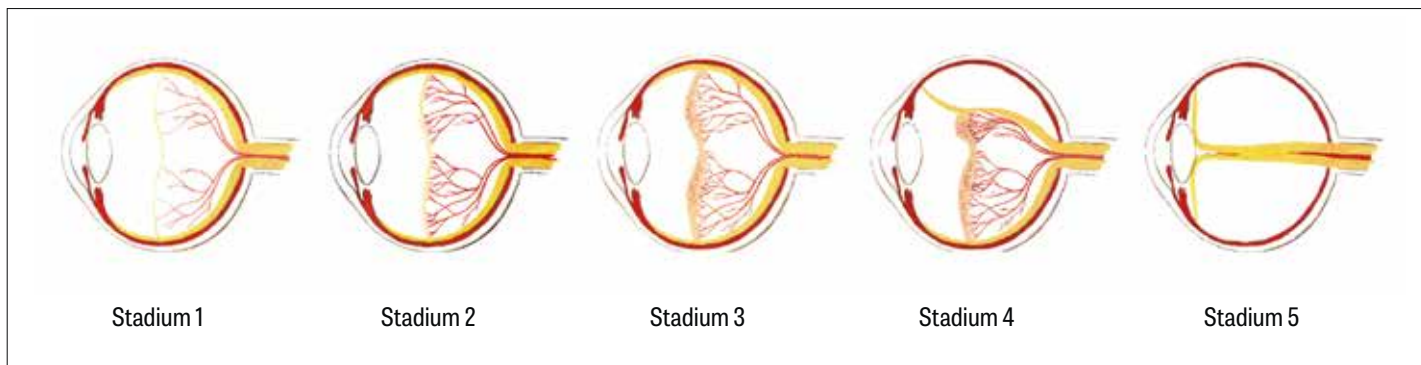
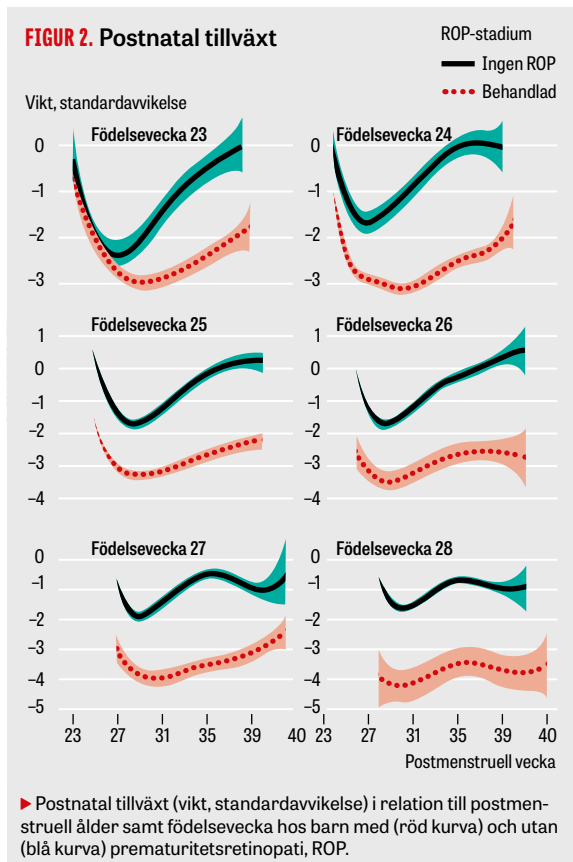


Illustration: Lisa Händ



↑ **Figur 1.** Olika stadier av prematuritetsretinopati.

→ **Figur 3.** Svår prematuritetsretinopati (stadium 3) med plussjukdom.

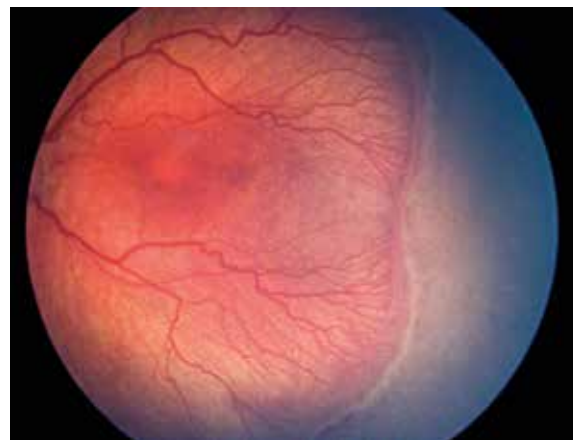


Foto: Andreas Stahl

Infektioner som svampinfektioner [12] och sepsis [13] är riskfaktorer för allvarlig prematuritetsretinopati och genetiska faktorer har betydelse [14].

Prematuritetsretinopati uppträder ofta tillsammans med andra prematuritetsrelaterade tillstånd som neurologiska problem, dålig tillväxt av hjärnan, nekrotiserande enterokolit, intraventriculär blödning och bronkopulmonell dysplasi [15].

Klassifikation

Klassifikationen av sjukdomens olika stadier baseras på det man ser vid oftalmoskopi: hur långt ut från synnervspapillen som det finns retinala blodkärl, hur gränsen mellan vaskulariserad och avaskulär näthinna ser ut och eventuell förekomst av patologisk kärlnybildning där (Figur 1).

Centrala förändringar innebär att en stor del av näthinna saknar blodkärl och är allvarligare än perifera förändringar. Dilaterade och slingriga centrala kärl är ett illavarslande tecken som kallas plussjukdom (Figur 3), och indikerar att barnet behöver behandlas [16].

Screening

För att upptäcka prematuritetsretinopati krävs regelbundna ögonundersökningar (screening). På grund av att risken för synhotande prematuritetsretinopati varierar med bland annat världens kvalitet krävs olika inklusionskriterier för screening i olika populationer. I Sverige ögonundersöks alla barn som fötts med <31 veckors gestationsålder (Figur 4), och det är ovanligt att barn med en gestationsålder på >28 veckor behöver behandlas för prematuritetsretinopati.

30 veckor stiger IGF-1 ofta och tillväxten ökar samtidigt som prematuritetsretinopati börjar blir synlig i ögonbotten. I den andra fasen uppstår hypoxi i den perifera avaskulära näthinna när metabolismen där ökar, och VEGF stimulerar kärlnybildning.

Således karakteriseras första fasen av hyperoxi och varierande syrgasnivåer tillsammans med näringsunderskott, låga IGF-1-nivåer och dålig tillväxt, medan den andra fasen präglas av ökande generell tillväxt och retinal hypoxi, patologisk kärlnybildning och näthinneavlossning.

Det krävs en viss mängd IGF-1 för VEGF-stimulerad kärntillväxt i ögat [10]. Redan på 1950-talet visade Bo Hellström i en musmodell att nyfödda möss som exponerades för syrgas fick mer patologisk kärlnybildning när de började andas vanlig luft om de fått lite mat under syrgasbehandlingen än om de ätit normalt [11].

Sedan 2008 finns ett nationellt kvalitetsregister (SWEDROP) med vars hjälp man kunnat modifiera gällande screeningkriterier [17, 18]. En populationsbaserad studie av neonatal morbiditet hos extremt prematurfödda barn i Sverige (EXPRESS) genomfördes 2004-2007. Av barn födda med gestationsålder <27 veckor utvecklade 73 procent ROP och 35 procent svår ROP [19], men man fann stora regionala skillnader [20]. Den rapporterade incidensen är avhängig både neonatalvårdens och screeningens kvalitet, och nationella kvalitetsregister som SWEDROP kan bidra till förbättrad vård.

Ögonundersökningarna är ofta smärtsamma, och mindre än 5 procent av dem som undersöks utvecklar svår prematuritetsretinopati och behöver behandling. I genomsnitt görs 5-6 undersökningar per barn under ett par månaders tid [18]. Om urvalskriterierna kunde förfinas genom att även andra riskfaktorer än gestationsålder vägdes in i en bedömning av barnets risk för behandlingskrävande prematuritetsretinopati skulle barnen kunna besparas många undersökningar. I detta syfte utvecklades algoritmen WINROP (weight, IGF-1, neonatal, ROP) som med hög sensitivitet och något lägre specificitet, baserat på veckovis utveckling av vikt och serum-IGF-1, kan förutspå allvarlig ROP veckor till månader innan svår ROP konstateras (Figur 5) [7].

WINROP visade sig fungera lika bra baserat på enbart veckovisa vikter, utan blodprov för IGF-1, från födelsen fram till 32 veckors postmenstruell ålder, alltså under den första fasen av ROP [21]. WINROP har validerats på mer än 10 000 barn i bland annat Sverige [22], USA och Kanada [23], Brasilien [24], Schweiz [25] samt Mexiko [26]. Sensitiviteten har varit mycket hög i populationer liknade den svenska men i andra har man funnit lägre sensitivitet vilket kan bero på att andra riskfaktorer som till exempel okontrollerad syrgasbehandling har större betydelse där. WINROP, som finns tillgänglig på nätet utan kostnad, används på många kliniker som ett komplement till ordinarie screening. Andra liknande prediktionsmodeller baserade

»Redan i dag skulle blindhet kunna förhindras på ett stort antal barn om syrgastillförseln kontrollerades och populationsanpassade screening- och behandlingsprogram infördes där de saknas.«

på viktutveckling har utvecklats men inte validerats i större populationer [27-29].

Behandling med laser ges efter väl definierade kriterier och syftar till att förhindra näthinneavlossning [30], men är destruktiv och förstör den perifera avaskulära näthinnan. I ökande omfattning världen över används också »off-label«-injektioner med anti-VEGF-antikroppar in i glaskroppen trots att forskning saknas om säkerhet med denna behandling



Figur 4. Screeningundersökning vid ögonmottagningen, Drottning Silvias barn- och ungdomssjukhus.

som sänker cirkulerande VEGF på mycket omogna individer under flera månader [31].

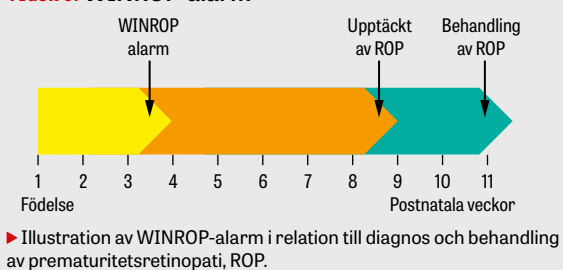
Långtidseffekter

Både prematuritetsretinopati och mycket för tidig födelse i sig påverkar ögonens struktur och funktion. Det är ofta omöjligt att avgöra i vilken grad en synnedsättning beror på ögon- och/eller hjärnskada. Karakteristiskt för cerebral synnedsättning är visuella perceptionsproblem som svårigheter att bedöma nivåskillnader, hitta en sak bland många, orientera sig eller att känna igen ansikten.

I EXPRESS-studien har barnen följts upp till 6,5 års ålder. Då var 2 procent av dem blinda, ytterligare 3 procent var synskadade och totalt 9 procent hade synskärpa <0,5. I kontrollgruppen var inga blinda, 0,7 procent synskadade och 1 procent hade synskärpa <0,5. Glasögon hade ordinerats till 36 procent av de prematurfödda barnen, och 17 procent skelade. I kontrollgruppen bar 6 procent glasögon och ingen skelade [32].

Destruktion av den perifera näthinnan med laser minskar synfältets utbredning, men denna påverkan har visat sig vara mindre än befarat [33]. Retinas stavar utvecklas intensivt under tredje trimestern. Persisterande stavdysfunktion har setts vid elektretinografi (ERG) på barn som haft prematuritetsretinopati [3]. Vid optisk koherenstomografi har man sett avsaknad av eller onormalt liten foveal avaskulär zon liksom förtjockad central retina på grund av att inre lager inte migrerat från fovea på ett normalt sätt. Man har inte funnit något samband mellan dessa förändringar och synskärpa i barndomen [34].

FIGUR 5. WINROP-alarm



Prevention och behandling i framtiden

Behandling med laser kan i allmänhet förhindra blindhet men är destruktiv för näthinnan och bidrar inte till att näthinnan utvecklas normalt. Anti-VEGF-behandling används allt mer trots brist på studier om dosering och säkerhet hos prematurfödda, och dess plats som behandlingsalternativ behöver utforskas bättre.

Prevention är förstås att föredra. Redan i dag skulle blindhet kunna förhindras på ett stort antal barn om syrgastillförseln kontrollerades och populationsanpassade screening- och behandlingsprogram infördes där de saknas. Dessvärre är det brist på ögonläkare med kompetens att utföra ROP-undersökningar. En lovande lösning som redan används är telemedicin, där ögonbottenfotografier tagna med vidvinkelkamera skickas till särskilda »reading centres« där bedömning sker [35]. Att eftersträva lägre syremättnad före 34 veckor postmentruell ålder och högre därefter har rapporterats minska både incidens och svårighetsgrad av ROP [36].

Andra preventiva strategier syftar till att förbättra den postnatale energibalansen och därmed tillväxten. De mycket omogna barnen tolererar begränsade mängder av näring och har problem att tillgodogöra sig den, varför det inte räcker att öka mängden. Lipider överförs i ringa mängd intrauterint, men under tredje trimestern sker en selektiv placental transport av långkedjiga omega-6- och omega-3-fettsyror, framför allt arakidonsyra (ARA) och dokosahexaensyra (DHA), vars koncentrationer sjunker snabbt efter prematur födelse [37]. Omega-3-fettsyran DHA inkorporeras i neuronal vävnad särskilt i retinas stavar under tredje trimestern och har avgörande betydelse för deras funktion och även för generell metabolism. Betydelsen av arakidonsyra under tredje trimestern är mindre känd. Tillförsel av långkedjiga fleromättade omega-3-fettsyror till möss minskade syrgasorsakad retinopati [38], och för närvarande pågår en klinisk prövning där arakidonsyra och dokosahexaensyra ges peroralt så snart barnet kan ta emot föda.

IGF-1 verkar kunna öka utnyttjandet av näring vid svält [39] och är essentiell för tillväxt av hjärnan och resten av kroppen under fosterstadiet [40]. En fas 2-multicenterstudie av effekten av tillförsel av IGF-1 och dess bindarprotein IGFBP-3 på ROP-utfall pågår. Påverkan på annan morbiditet och hjärntillväxt studeras också.

Kliniska studier undersöker även om betablockeraren propranolol och kolhydraten inositol kan minska uppkomsten av proliferativ ROP.

Konklusion

Prematuritetsretinopati är en sjukdom som framför allt ses hos mycket omogna barn med stora svårigheter att anpassa sig till ett extrauterint liv. Brist på energi, viktiga näringsämnen och tillväxtfaktorer samt för utvecklingsstadiet ofysiologisk och fluktuerande syrsättning bidrar, liksom infektion/inflammation. Tillgänglig behandling är destruktiv. Forskningen bör inriktas på åtgärder som främjar normal tillväxt och utveckling direkt efter födelsen. ○

- Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Prevention av ROP genom tillförsel av IGF-1 täcks av ett patent som ägs av Premacure AB, Uppsala. Ann Hellström är medicinsk konsult för Shire Pharmaceuticals, som äger Premacure AB. Ann Hellström och Anna-Lena Hård äger aktier i Premalux AB, som har finansiella intressen i Premacure AB.

Citera som: *Läkartidningen*. 2016;113:D4AL

SUMMARY

Retinopathy of prematurity is a neurovascular disorder which yearly makes 20 000 infants blind or severely visually impaired worldwide. Hyperoxia is a crucial risk factor in settings with uncontrolled oxygen supplementation, while insufficient nutrient assimilation is a general contributing factor. ROP is a two phase disease with general as well as retinal neurovascular growth arrest after birth and later uncontrolled retinal neovascularization. Laser therapy prevents retinal detachment in most cases. Screening programs need to have inclusion criteria suited for the actual level of neonatal care. With less advanced care, more mature infants are affected by ROP. Risk of severe ROP can be calculated based on neonatal weight gain, especially in high quality care settings. Control of oxygen supplementation can save the sight of many infants in developing countries. Research should focus on prevention of ROP promoting postnatal growth and development. Current off-label use of anti-VEGF treatment is worrying since evidence for e.g. safety is lacking.

REFERENSER

- Blencowe H, Lawn JE, Vazquez T, et al. Preterm-associated visual impairment and estimates of retinopathy of prematurity at regional and global levels for 2010. *Pediatr Res.* 2013;74(Suppl 1):35-49.
- Chan-Ling T, Gock B, Stone J. The effect of oxygen on vasoformative cell division. Evidence that "physiological hypoxia" is the stimulus for normal retinal vasculogenesis. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1995;36:1201-14.
- Fulton AB, Hansen RM, Moskowitz A, et al. The neurovascular retina in retinopathy of prematurity. *Prog Retin Eye Res.* 2009;28:452-82.
- Valcarce C, Izquierdo JM, Chamorro M, et al. Mammalian adaptation to extrauterine environment: mitochondrial functional impairment caused by prematurity. *Biochem J.* 1994;303:855-62.
- Sperl W, Sengers RC, Trijbels JM, et al. Enzyme activities of the mitochondrial energy generating system in skeletal muscle tissue of preterm and fullterm neonates. *Ann Clin Biochem.* 1992;29:638-45.
- Hawdon JM, Ward Platt MP, Aynsley-Green A. Patterns of metabolic adaptation for preterm and term infants in the first neonatal week. *Arch Dis Child.* 1992;67:357-65.
- Löfqvist C, Andersson E, Sigurdsson J, 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.
- Porcelli PJ, Weaver RG. The influence of postnatal nutrition on retinopathy of prematurity in extremely low birth weight infants. *Early Hum Dev.* 2010;86:391-6.
- Hansen-Pupp I, Löfqvist C, Polberger S, et al. Influence of insulin-like growth factor I and nutrition during phases of postnatal growth in very preterm infants. *Pediatr Res.* 2011;69:448-53.
- Hellström A, Perruzzi C, Ju M, 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.
- Hellström BE. Experimental approach to the pathogenesis of retrolental fibroplasia. V. The influence of the state of nutrition on oxygen-induced changes in the mouse eye. *Acta Paediatr.* 1956;45:43-57.
- Manzoni P, Maestri A, Leonessa M, et al. Fungal and bacterial sepsis and threshold ROP in preterm very low birth weight neonates. *J Perinatol.* 2006;26:23-30.
- Tolsma KW, Allred EN, Chen ML, et al. Neonatal bacteremia and retinopathy of prematurity: the ELGAN study. *Arch Ophthalmol.* 2011;129:1555-63.
- Shastri BS. Genetic susceptibility to advanced retinopathy of prematurity (ROP). *J Biomed Sci.* 2010;17:69.
- Leviton A, Dammann O, Engelke S, et al. The clustering of disorders in infants born before the 28th week of gestation. *Acta Paediatr.* 2010;99:1795-800.
- International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. The International Classification of Retinopathy of Prematurity revisited. *Arch Ophthalmol.* 2005;123:991-9.
- Holmström GE, Hellström A, Jakobsson PG, et al. Swedish national register for retinopathy of prematurity (SWEDROP) and the evaluation of screening in Sweden. *Arch Ophthalmol.* 2012;130:1418-24.
- Holmström G, Hellström A, Jakobsson P, et al. Evaluation of new guidelines for ROP screening in Sweden using SWEDROP - a national quality register. *Acta Ophthalmol.* 2015;93:265-8.
- EXPRESS Group. Incidence of and risk factors for neonatal morbidity after active perinatal care: extremely preterm infants study in Sweden (EXPRESS). *Acta Paediatr.* 2010;99:978-92.
- Austeng D, Källen K, Hellström A, et al. Regional differences in screening for retinopathy of prematurity in infants born before 27 weeks of gestation in Sweden - the EXPRESS study. *Acta Ophthalmol.* 2014;92:311-5.
- Hellström A, Hård AL, Engström E, et al. Early weight gain predicts retinopathy in preterm infants: new, simple, efficient approach to screening. *Pediatrics.* 2009;123:e638-45.
- Löfqvist C, Hansen-Pupp I, Andersson E, et al. Validation of a new retinopathy of prematurity screening method monitoring longitudinal postnatal weight and insulinlike growth factor I. *Arch Ophthalmol.* 2009;127:622-7.
- Wu C, Löfqvist C, Smith LE, et al. 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.* 2012;130:992-9.
- Hård AL, Löfqvist C, Fortes Filho JB, et al. Predicting proliferative retinopathy in a Brazilian population of preterm infants with the screening algorithm WINROP. *Arch Ophthalmol.* 2010;128:1432-6.
- Flückiger S, Bucher HU, Hellström A, et al. The early postnatal weight gain as a predictor of retinopathy of prematurity [artikel på tyska]. *Klin Monbl Augenheilkd.* 2011;228:306-10.
- Zepeda-Romero LC, Hård AL, Gomez-Ruiz LM, et al. Prediction of retinopathy of prematurity using the screening algorithm WINROP in a Mexican population of preterm infants. *Arch Ophthalmol.* 2012;130:720-3.
- Binenbaum G, Ying GS, Quinn GE, et al. A clinical prediction model to stratify retinopathy of prematurity risk using postnatal weight gain. *Pediatrics.* 2011;127:e607-14.
- Aydemir O, Sarikabadayi YU, Aydemir C, et al. Adjusted poor weight gain for birth weight and gestational age as a predictor of severe ROP in VLBW infants. *Eye (Lond).* 2011;25:725-9.
- Eckert GU, Fortes Filho JB, Maia M, et al. A predictive score for retinopathy of prematurity in very low birth weight preterm infants. *Eye (Lond).* 2012;26:400-6.
- Fierson WM; American Academy of Pediatrics Section on Ophthalmology, American Association of Ophthalmology, American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus, American Association of Certified Orthoptists. Screening examination of premature infants for retinopathy of prematurity. *Pediatrics.* 2013;131:189-95.
- Kong L, Bhatt AR, Demny AB, et al. Pharmacokinetics of bevacizumab and its effects on serum VEGF and IGF-1 in infants with retinopathy of prematurity. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2015;56:956-61.
- Hellgren KM, Tornqvist K, Jakobsson PG. Ophthalmologic outcome of extremely preterm infants at 6.5 years of age: extremely preterm infants in Sweden study (EXPRESS). *JAMA Ophthalmol.* Epub 24 mar 2016.
- Quinn GE, Dobson V, Hardy RJ, et al. Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Visual field extent at 6 years of age in children who had high-risk prethreshold retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol.* 2011;129:127-32.
- Yanni SE, Wang J, Chan M, et al. Foveal avascular zone and foveal pit formation after preterm birth. *Br J Ophthalmol.* 2012;96:961-6.
- Wang SK, Callaway NF, Wallenstein MB, et al. SUNDROP: six years of screening for retinopathy of prematurity with telemedicine. *Can J Ophthalmol.* 2015;50:101-6.
- Sears JE, Pietz J, Sonnle C, et al. A change in oxygen supplementation can decrease the incidence of retinopathy of prematurity. *Ophthalmology.* 2009;116:513-8.
- Martin CR, Dasilva DA, Cluette-Brown JE, et al. Decreased postnatal docosahexaenoic and arachidonic acid blood levels in premature infants are associated with neonatal morbidities. *J Pediatr.* 2011;159:743-9.
- Connor KM, SanGiovanni JP, Löfqvist C, et al. Increased dietary intake of omega-3 polyunsaturated fatty acids reduces pathological retinal angiogenesis. *Nat Med.* 2007;13:868-73.
- Fryklund L, Gluckman P, Skottner A. Treatment of catabolic states using authentic IGF-I and hypocaloric amount of nutrients. United States Patent No 6034059. 7 mar 2000.
- Netchine I, Azzi S, Le Bouc Y, et al. IGF1 molecular anomalies demonstrate its critical role in fetal, postnatal growth and brain development. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2011;25:181-90.