



แนวทางการเวชปฏิบัติ
การดูแลรักษาโรคตับคั่งไขมันในเด็ก
พ.ศ. 2566

จัดทำโดย

สมาคมกุมารเวชศาสตร์ทางเดินอาหารและตับแห่งประเทศไทย

สารบัญ



คำนำ	1
บทนำและวัตถุประสงค์	3
คณะกรรมการจัดทำแนวทางเวชปฏิบัติ	4
ขั้นตอนการจัดทำแนวทางเวชปฏิบัติ	9
นิยามและระบาดวิทยาของโรคตับคั่งไขมัน	13
การดำเนินโรคและภาวะแทรกซ้อนของโรคตับคั่งไขมัน	16
การซักประวัติและตรวจร่างกาย	19
กลุ่มเสี่ยงและการตรวจคัดกรอง	22
การตรวจเพื่อวินิจฉัยโรคตับคั่งไขมัน	29
การเจาะชิ้นเนื้อตับ (liver biopsy)	37
การรักษาโดยไม่ใช้ยา (nonpharmacologic treatment)	37
การรักษาด้วยยา (pharmacologic treatment)	42
การติดตามอาการและการพิจารณาส่งต่อผู้เชี่ยวชาญ	48
การรักษาโรคอ้วนด้วยวิธีการผ่าตัดเพื่อลดน้ำหนัก (bariatric surgery)	50
การดูแลเด็กที่มีโรคตับคั่งไขมันแบบสหสาขาวิชาชีพ (multidisciplinary approach)	50
สรุปคำแนะนำในการดูแลรักษาโรคตับคั่งไขมันในเด็ก	51
แผนภูมิแนวทางการดูแลรักษาโรคตับคั่งไขมันในเด็ก	55
ภาคผนวกที่ 1 ระบาดวิทยาของโรคตับคั่งไขมันในเด็ก	56
ภาคผนวกที่ 2 การวินิจฉัยโรคอ้วน ภาวะน้ำหนักเกิน และอ้วนลงพุง	60
ภาคผนวกที่ 3 การตรวจเพิ่มเติมเพื่อวินิจฉัยโรคตับคั่งไขมันในเด็ก	63
เอกสารอ้างอิง	67
ตารางสรุปข้อมูลและเอกสารอ้างอิงสำหรับคำถามในแนวทางเวชปฏิบัติ	83
ผู้ให้ความเห็นในประชาพิจารณ์	140



“

โรคตับคั่งไขมัน เป็นโรคตับเรื้อรังที่พบบ่อยในเด็กโดยเฉพาะเด็กที่มีน้ำหนักเกินหรืออ้วน ในปัจจุบันนี้โลกได้มีการเปลี่ยนแปลงไปมากทั้งด้านเศรษฐกิจ สังคม สิ่งแวดล้อม และเทคโนโลยียุคใหม่ ทำให้ส่งผลต่อสุขภาพะ รวมทั้งวิธีการบริโภคอาหารและพฤติกรรมในการดำเนินชีวิตของเด็ก ทำให้อุบัติการณ์ของโรคไม่ติดต่อเรื้อรัง หรือ non-communicable diseases (NCD) พบสูงขึ้น เช่น โรคอ้วน เบาหวาน โรคตับคั่งไขมัน ปัญหาด้านพัฒนาการ และโรคหรือปัญหาสุขภาพจิต เป็นต้น การดูแลเด็กในยุคโลกาภิวัตน์จึงควรให้ความสำคัญกับโรคกลุ่ม NCD โดยเฉพาะโรคอ้วนรวมทั้งภาวะน้ำหนักเกิน เนื่องจากส่งผลแทรกซ้อนต่ออวัยวะต่าง ๆ ของร่างกาย และเป็นปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญต่อการเกิดโรคตับคั่งไขมัน ซึ่งปัจจุบันพบความชุกของโรคตับคั่งไขมันในเด็กเพิ่มสูงขึ้นโดยเฉพาะในเด็กอ้วน การให้การดูแลรักษาและป้องกันโรคตับคั่งไขมันเป็นสิ่งที่กุมารแพทย์ควรให้ความสำคัญ เพื่อป้องกันโรคตับเรื้อรังที่อาจเกิดขึ้นในอนาคต

ทางสมาคมกุมารเวชศาสตร์ทางเดินอาหารและตับแห่งประเทศไทย โดยการสนับสนุนจากราชวิทยาลัยกุมารแพทย์แห่งประเทศไทย จึงได้จัดทำแนวทางเวชปฏิบัติการดูแลรักษาโรคตับคั่งไขมันในเด็กขึ้น โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อให้แพทย์ทั่วไปและกุมารแพทย์ทั่วไป สามารถให้การวินิจฉัยและวางแผนการดูแลรักษาเด็กที่มีโรคตับคั่งไขมันได้อย่างเหมาะสม รวมทั้งพิจารณาเลือกการส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการได้ในกรณีที่มีความจำเป็นต้องวินิจฉัยแยกโรคตับอื่น ๆ



แนวทางเวชปฏิบัติฯ นี้ใช้รูปแบบของการกำหนดคำถามทางคลินิกที่สำคัญของโรคตับคั่งไขมันในเด็ก มีการอภิปรายโดยคณะกรรมการและค้นหาหลักฐานทางเวชปฏิบัติตามระบบ PICO (Patient, Intervention, Comparison, Outcome) จากนั้นได้มีการให้ความเห็นต่อคำถามดังกล่าว เพื่อให้ผู้อ่านได้นำไปประยุกต์ใช้ต่อไป อย่างไรก็ตามผู้ป่วยแต่ละรายอาจมีปัจจัยแวดล้อมอื่น ๆ ที่แตกต่างกันอันอาจส่งผลต่อประสิทธิภาพการรักษา ทางสมาคมกุมารเวชศาสตร์ทางเดินอาหารและตับแห่งประเทศไทยจึงขอสงวนสิทธิ์มิให้ผู้หนึ่งผู้ใดนำไปใช้อ้างอิงทางกฎหมายโดยไม่ผ่านการพิจารณาจากคณะกรรมการผู้ทรงคุณวุฒิหรือผู้เชี่ยวชาญในแต่ละกรณี

สมาคมกุมารเวชศาสตร์ทางเดินอาหารและตับแห่งประเทศไทยใคร่ขอขอบคุณคณะกรรมการทุกท่านที่มีส่วนร่วมในการจัดทำแนวทางเวชปฏิบัติฯ ให้สำเร็จลุล่วงด้วยดี ตลอดจนขอขอบคุณราชวิทยาลัยรังสีแพทย์แห่งประเทศไทย ราชวิทยาลัยเวชศาสตร์ครอบครัวแห่งประเทศไทย สมาคมต่อมไร้ท่อเด็กและวัยรุ่นไทย และสมาคมโภชนาการเด็กแห่งประเทศไทย ที่ได้ร่วมสละเวลาในการให้ความคิดเห็นและข้อเสนอแนะต่าง ๆ อันเป็นประโยชน์ รวมทั้งราชวิทยาลัยกุมารแพทย์แห่งประเทศไทยที่สนับสนุนการจัดทำแนวทางเวชปฏิบัติฯ ในครั้งนี้

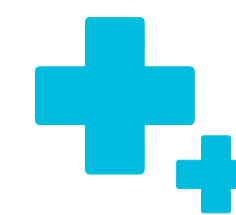
รองศาสตราจารย์ พันเอกหญิง แพทย์หญิงนภอร ภาวิจิตร

นายกสมาคมกุมารเวชศาสตร์ทางเดินอาหารและตับแห่งประเทศไทย

ตุลาคม 2566

”





โรคตับคั่งไขมันเป็นปัญหาที่พบได้บ่อยขึ้นในเวชปฏิบัติ โดยสัมพันธ์กับภาวะน้ำหนักเกินหรือโรคอ้วนที่พบมากขึ้นในปัจจุบัน โรคตับคั่งไขมันมีความรุนแรงและการดำเนินโรคได้ตั้งแต่การมีไขมันสะสมในตับ เกิดภาวะตับอักเสบ เกิดภาวะพังผืดในตับ รวมไปถึงเกิดตับแข็ง ดังนั้นการพิจารณาคัดกรองในกลุ่มเสี่ยงและให้การวินิจฉัยอย่างรวดเร็ว รวมไปถึงให้การดูแลรักษาอย่างเหมาะสมจึงมีความสำคัญ สมาคมกุมารเวชศาสตร์ทางเดินอาหารและตับแห่งประเทศไทยจึงได้จัดทำแนวทางเวชปฏิบัติการดูแลรักษาโรคตับคั่งไขมันในเด็ก โดยเน้นในเด็กที่มีภาวะน้ำหนักเกินหรือโรคอ้วน แนวทางเวชปฏิบัติฯ นี้ได้รวบรวมหลักฐานเชิงประจักษ์ (evidence-based) ทางการแพทย์จากงานวิจัยที่เกี่ยวข้องกับโรคตับคั่งไขมันในเด็กที่ทันสมัย เพื่อให้ได้ข้อมูลเกี่ยวกับการดูแลรักษาโรคตับคั่งไขมันในเด็กที่น่าเชื่อถือและมีมาตรฐานสำหรับใช้เป็นแนวทางสำหรับแพทย์ทั่วไป กุมารแพทย์ และกุมารแพทย์โรคทางเดินอาหารและตับในการวินิจฉัยและดูแลรักษาผู้ป่วยอย่างดีที่สุดตามบริบทของผู้ป่วยแต่ละรายและความพร้อมของสถานพยาบาลแต่ละแห่ง

วัตถุประสงค์

เพื่อเป็นแนวทางสำหรับแพทย์ทั่วไป กุมารแพทย์ และกุมารแพทย์โรคทางเดินอาหารและตับในประเทศไทยในการดูแลรักษาโรคตับคั่งไขมันในเด็ก โดยสามารถคัดกรองเด็กกลุ่มเสี่ยงอย่างเหมาะสม สามารถติดตามอาการและตรวจเพิ่มเติมเพื่อวินิจฉัยโรคตับคั่งไขมันในเด็ก สามารถให้การรักษาตามหลักฐานทางการแพทย์ที่มีในปัจจุบัน รวมไปถึงพิจารณาส่งต่อกุมารแพทย์โรคทางเดินอาหารและตับเมื่อมีข้อบ่งชี้



คณะกรรมการจัดทำแนวทางเวชปฏิบัติการดูแลรักษา

โรคตับคั่งไขมันในเด็ก พ.ศ. 2566

สมาคมกุมารเวชศาสตร์ทางเดินอาหารและตับแห่งประเทศไทย แต่งตั้งคณะกรรมการจัดทำร่างแนวทางเวชปฏิบัติการดูแลรักษาโรคตับคั่งไขมันในเด็ก ดังนี้

ประธาน

รศ.พญ.วรรณช จงศรีสวัสดิ์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

กรรมการ

ศ.พญ.บุษบา	วิวัฒน์เวคิน	คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ศ.คลินิก นพ.ประพันธ์	อ่านเปรื่อง	คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล
ศ.พญ.สุพร	ตรีพงษ์กรุณา	คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี
ผศ.(พิเศษ) พญ.นิยะดา	วิทยาชัย	สถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินี
ศ.นพ.เสกสิต	โอสธากุล	คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์
รศ.พ.อ.พญ.นภอร	ภาวิจิตร	โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า
รศ.พญ.ศุภระวรรณ	อินทรขาว	คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์
รศ.นพ.ณัฐพงษ์	อัครผล	คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
รศ.พญ.ธิตีมา	เงินมาก	คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยนเรศวร
รศ.(พิเศษ) นพ.ภิเชก	ยิ้มแย้ม	โรงพยาบาลขอนแก่น
ผศ.(พิเศษ) พญ.ศิริลักษณ์	เจนนุวัตร	สถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินี
รศ.พญ.พรรณพัชร	พิริยะนนท์	คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์
ผศ.พญ.นัตต์มณี	เลิศอุดมผลวนิช	คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี
พ.อ.นพ.อนันดร	วงศ์ธีระสุด	โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

กรรมการและเลขานุการ

ผศ.พญ.อลิสรา ดำรงมณี คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

กรรมการและผู้ช่วยเลขานุการ

อ.พญ.ณัฐรักษ์ ชัยจิตราชิต คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



คณะกรรมการ

อ.พญ.นิภาพร	หาญพิทักษ์พงศ์	โรงพยาบาลพุทธชินราชพิษณุโลก
ผศ.นพ.ทรงพล	เกษสุวรรณ	คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามธิบดี
ผศ.พญ.บุศรา	เจริญวัฒน์	คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น
ผศ.พญ.หรรษา	ศรีพงษ์พันธุ์กุล	คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์
อ.นพ.สิทธิโชค	ประจวบธัญชาติ	คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
อ.พญ.ชมชนัท	ทับเจริญ	คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
อ.พญ.สุธา	เอี่ยมกุลบุตร	คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
อ.นพ.สิวีโรจน์	খনอม	สถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินี
อ.นพ.เศรษฐพงศ์	จิตต์ว่องไว	คณะแพทยศาสตร์ ศิริราชพยาบาล
อ.นพ.เต็มพงศ์	ดำรงศิลป์	โรงพยาบาลภูมิพลอดุลยเดช
อ.พญ.กิริณา	วีณิน	คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ

ทั้งนี้ กรรมการผู้จัดทำแนวทางเวชปฏิบัติฯ ฉบับนี้ทั้งหมดไม่มีส่วนได้ส่วนเสียทั้งทางตรงและทางอ้อมในธุรกิจนำเข้า ผลิตภัณฑ์ หรือจำหน่ายยา หรือเวชภัณฑ์ที่มีการนำเสนอในแนวทางเวชปฏิบัติฯ ฉบับนี้





ราชวิทยาลัยกุมารแพทย์แห่งประเทศไทย (รวกท.)
 สมาคมกุมารแพทย์แห่งประเทศไทย (สกท.)

สำนักงาน: ชั้น 9 อาคารเฉลิมพระบารมี ๕๐ ปี เลขที่ 2 ซอยสุนทรวิจิตร ถนนเพชรบุรีตัดใหม่ แขวงบางกะปิ เขตห้วยขวาง กรุงเทพมหานคร 10310
 โทรศัพท์: (662) 716-6200-1 โทรสาร: (662) 716-6202 E-Mail: thaipediatics@gmail.com http://www.thaipediatics.org

THE ROYAL COLLEGE OF PEDIATRICIANS OF THAILAND (RC Ped T.)
 PEDIATRIC SOCIETY OF THAILAND

OFFICE: 9th Floor, The Royal Golden Jubilee Building 2 Soi Soonvijai, New Petchburi Road, Bangkok, Huaykwang, Bangkok 10310 THAILAND
 Telephone: (662) 716-6200-1 Fax: (662) 716-6202 E-Mail: thaipediatics@gmail.com http://www.thaipediatics.org

วันที่ 29 เมษายน 2566

แบบฟอร์มเปิดเผยการมีผลประโยชน์ทับซ้อน
 (Declare Conflict of interest)

ข้าพเจ้าและคณะ เป็นผู้นิพนธ์แนวทางเวชปฏิบัติ (clinical practice guidelines, CPG)
 เรื่อง แนวทางเวชปฏิบัติการดูแลรักษาโรคตับคั่งไขมันในเด็ก พ.ศ. 2566
 ขอให้คำรับรองว่า ข้าพเจ้าและคณะ ไม่มีความเกี่ยวข้อง หรือมีส่วนได้ส่วนเสีย ไม่ว่าจะโดยตรง หรือโดยอ้อม หรือ
 ผลประโยชน์ใด ๆ ที่จะก่อให้เกิดความขัดแย้งทางผลประโยชน์ ในการจัดทำ CPG ฉบับนี้

ข้าพเจ้าและคณะ ได้วางตัวเป็นกลางในการดำเนินการ เกี่ยวกับการทบทวนเอกสาร และรายงาน
 การวิจัย เพื่อนำมาประกอบในการจัดทำ CPG โดยปฏิบัติหน้าที่ด้วยจิตสำนึก ด้วยความโปร่งใส มุ่งประโยชน์
 ส่วนรวมเป็นสำคัญ

อรุณ จงศรีสวัสดิ์
 (.....รศ.พญ. วรณช จงศรีสวัสดิ์.....)

นภาพ ภาวิจิตร
 (.....รศ.พ.อ.หญิงนภาพ ภาวิจิตร.....)

อลิสรา ดำรงมณี
 (.....ผศ.พญ. อลิสรา ดำรงมณี.....)

ศุภระวรรณ อินทรขาว
 (.....รศ.พญ.ศุภระวรรณ อินทรขาว.....)

ณัฐรักษ์ ชัยจิตรารัชต์
 (.....พญ. ณัฐรักษ์ ชัยจิตรารัชต์.....)

อัครนค
 (.....อัครนค.....)

นพ.ภิเชก ยิ้มแย้ม
 (.....รศ.(พิเศษ) นพ.ภิเชก ยิ้มแย้ม.....)

ธิตติมา เงินมาก
 (.....รศ.พญ.ธิตติมา เงินมาก.....)

อนันดร วงศ์ธีระสุด
 (.....ผศ.พ.อ.อนันดร วงศ์ธีระสุด.....)

ทักเจริญ
 (.....พญ.ชมชนัท ทักเจริญ.....)

พรรณพัชร พิริยะนนท์
 (.....รศ.พญ.พรรณพัชร พิริยะนนท์.....)

สิทธิโชค ประจวบรัชต์ชาติ
 (.....นพ.สิทธิโชค ประจวบรัชต์ชาติ.....)



.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....

.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....

(.....ผศ.พญ.ฉัตรต์มณี เลิศอุตมผลวณิช.....)
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....

(....ศ.พญ.สุพร ตริพงษ์ภรรยา..)
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....

(...นพ.เศรษฐพงษ์ จิตต์ว่องไว...)
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....

(.....ศ.(พิเศษ) พญ.นิยะดา วิทยาศัย.....)
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....

(.....พญ.กิริณา วีณิน.....)
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....

(.....ศ.(พิเศษ) พญ.ศิริลักษณ์ เจนนุวัตร.....)
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....

(.....พญ.สุธา เอี่ยมกุลบุตร.....)
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....

(.....นพ.สิริโรจน์ ขนอม.....)
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....

(.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....

(.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....

(.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....

(.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....

(.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....

(.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....





ราชวิทยาลัยกุมารแพทย์แห่งประเทศไทย (รวกท.)

สมาคมกุมารแพทย์แห่งประเทศไทย (สกท.)

สำนักงาน: ชั้น 9 อาคารเฉลิมพระบารมี ๕๐ ปี เลขที่ 2 ซอยศูนย์วิจัย ถนนเพชรบุรีตัดใหม่ แขวงบางกะปิ เขตห้วยขวาง กรุงเทพมหานคร 10310

โทรศัพท์: (662) 716-6200-1 โทรสาร: (662) 716-6202 E-Mail: thaipediatics@gmail.com http://www.thaipediatics.org

THE ROYAL COLLEGE OF PEDIATRICIANS OF THAILAND (RC Ped T.)
PEDIATRIC SOCIETY OF THAILAND

OFFICE: 9th Floor, The Royal Golden Jubilee Building 2 Soi Soonvijai, New Petchburi Road, Bangkok, Huaykwang, Bangkok 10310 THAILAND
Telephone: (662) 716-6200-1 Fax: (662) 716-6202 E-Mail: thaipediatics@gmail.com http://www.thaipediatics.org

วันที่ 29 เมษายน 2566

แบบฟอร์มเปิดเผยการมีผลประโยชน์ทับซ้อน

(Declare Conflict of interest)

ข้าพเจ้าและคณะ เป็นผู้ดำเนินการอภิปราย แนวทางเวชปฏิบัติ (clinical practice guidelines, CPG ฉบับร่าง เรื่อง แนวทางเวชปฏิบัติการดูแลรักษาโรคตับคั่งไขมันในเด็ก พ.ศ. 2566

ขอให้คำรับรองว่า ข้าพเจ้าและคณะ ไม่มีความเกี่ยวข้อง หรือมีส่วนได้ส่วนเสีย ไม่ว่าจะโดยตรง หรือโดยอ้อม หรือผลประโยชน์ใด ๆ ที่จะก่อให้เกิดความขัดแย้งทางผลประโยชน์ ในการจัดทำ CPG ฉบับนี้

ข้าพเจ้าและคณะ ได้วางตัวเป็นกลางในการดำเนินการ เกี่ยวกับการทบทวนเอกสาร และรายงานการวิจัย เพื่อนำมาประกอบในการจัดทำ CPG โดยปฏิบัติหน้าที่ด้วยจิตสำนึก ด้วยความโปร่งใส มุ่งประโยชน์ส่วนรวมเป็นสำคัญ

.....
.....
(.....รศ.พญ. วรณช จงศรีสวัสดิ์.....) (.....)

.....
.....
(.....ผศ.พญ. อลิสรดา ดำรงมณี.....) (.....)

.....
.....

.....
.....

.....
.....

.....
.....



ทุนในการจัดทำแนวทางเวชปฏิบัติการดูแลรักษา โรคตับคั่งไขมันในเด็ก

สมาคมกุมารเวชศาสตร์ทางเดินอาหารและตับแห่งประเทศไทยและราชวิทยาลัยกุมารแพทย์แห่งประเทศไทย เป็นผู้สนับสนุนค่าใช้จ่ายในการดำเนินงานจัดทำแนวทางเวชปฏิบัติฯ ซึ่งทั้งสองหน่วยงานไม่มีผลประโยชน์ในเชิงธุรกิจจากการจัดทำแนวทางเวชปฏิบัติฯ

ขั้นตอนการจัดทำแนวทางเวชปฏิบัติการดูแลรักษา โรคตับคั่งไขมันในเด็ก

1 คณะกรรมการจัดทำแนวทางเวชปฏิบัติการดูแลรักษาโรคตับคั่งไขมันในเด็ก เลือกรวมการฯ และคณะทำงานเพื่อทำหน้าที่จัดทำแนวทางเวชปฏิบัติฯ (ร่างที่ 1) โดยมีขั้นตอนดังนี้

1.1 กำหนดคำถามทางคลินิก (clinical question) ที่สำคัญในการดูแลรักษาโรคตับคั่งไขมันในเด็ก ซึ่งได้ข้อมูลจากการตอบแบบสอบถามของกุมารแพทย์ การอภิปรายและการพิจารณาในคณะกรรมการจัดทำแนวทางเวชปฏิบัติฯ (ร่างที่ 1) โดยใช้รูปแบบการตั้งคำถามตามระบบ PICO (Patient, Intervention, Comparison, Outcome)

1.2 กำหนดผู้รับผิดชอบในการหาหลักฐานทางการแพทย์จากงานวิจัยที่มีคุณภาพ เพื่อสนับสนุนการกำหนดคำแนะนำต่อคำถามทางคลินิก โดยคณะกรรมการจัดทำแนวทางเวชปฏิบัติฯ (ร่างที่ 1) ร่วมกันทบทวนและประเมินคุณภาพของหลักฐานจากงานวิจัยตามระบบ GRADE (Grading of Assessment, Development, and Evaluation) ทั้งนี้คุณภาพของหลักฐานจากงานวิจัย แบ่งเป็นระดับดังนี้

- **หลักฐานคุณภาพระดับดี (high quality, A)** หมายถึง การวิจัยเพิ่มเติมจะไม่เปลี่ยนน้ำหนักคุณภาพของหลักฐาน เช่น หลักฐานจากการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ (systematic review) การวิเคราะห์อภิมาน (meta-analysis) ของการศึกษาแบบกลุ่มสุ่มตัวอย่าง-ควบคุม (randomized controlled clinical trials) ที่มีผลประจักษ์ถึงประโยชน์หรือโทษอย่างชัดเจน



- **หลักฐานคุณภาพระดับปานกลาง (moderate quality, B)** หมายถึง การวิจัยเพิ่มเติมอาจจะเปลี่ยนแปลงน้ำหนักคุณภาพหลักฐาน เช่น หลักฐานที่ได้จากการทบทวนแบบมีระบบของการศึกษาควบคุม แต่ไม่ได้สุ่มตัวอย่าง (systematic review of non-randomized controlled clinical trials) ที่มีผลประจักษ์ถึงประโยชน์หรือโทษอย่างชัดเจน หรือหลักฐานจากรายงานการศึกษาตามแผนติดตามเหตุไปหาผล (cohort) หรือการศึกษาวิเคราะห์ควบคุมกรณีย้อนหลัง (case control analytic studies) ที่ได้รับการออกแบบวิจัยเป็นอย่างดี ซึ่งมาจากสถาบันหรือกลุ่มวิจัยมากกว่าหนึ่งแห่ง/กลุ่ม และประชากรที่ศึกษามีพื้นฐานใกล้เคียงกับประชากรที่จะนำแนวทางเวชปฏิบัติไปใช้

- **หลักฐานคุณภาพระดับต่ำ (low quality, C)** หมายถึง การวิจัยเพิ่มเติมน่าจะเปลี่ยนแปลงน้ำหนักคุณภาพหลักฐาน เช่น หลักฐานที่ได้จากการศึกษาพรรณนา (descriptive studies) ที่พื้นฐานของประชากรที่ศึกษาใกล้เคียงกับประชากรที่จะนำแนวทางเวชปฏิบัติไปใช้ หรือ การศึกษาควบคุมที่มีคุณภาพพอใช้ (fair-designed, controlled clinical trial)

- **หลักฐานคุณภาพระดับต่ำมาก (very low quality, D)** หมายถึง ความไม่แน่ใจในคุณภาพหลักฐาน เช่น หลักฐานที่ได้จากรายงานของคณะกรรมการผู้เชี่ยวชาญ ประกอบกับความเห็นพ้องหรือฉันทามติ (consensus) ของคณะผู้เชี่ยวชาญบนพื้นฐานประสบการณ์ทางคลินิก หรือ การศึกษาควบคุมที่มีคุณภาพไม่ดี (poor-designed, controlled clinical trial)

2

คณะกรรมการจัดทำแนวทางเวชปฏิบัติฯ (ร่างที่ 1) ประชุมเพื่อพิจารณาตรวจสอบคุณภาพหลักฐานและนำเสนอคำแนะนำและหลักฐานต่อที่ประชุม

3

คณะกรรมการจัดทำแนวทางเวชปฏิบัติฯ 17 ท่าน ประชุมเพื่อรับฟังการนำเสนอคำแนะนำและหลักฐานจากคณะทำงาน จากนั้นร่วมกันอภิปรายและให้ความเห็นต่อคำแนะนำ โดยให้ความเห็นเป็น “เห็นด้วยอย่างยิ่ง” “เห็นด้วย” “ไม่มีความเห็น” “ไม่เห็นด้วย” และ “ไม่เห็นด้วยอย่างยิ่ง” แล้วนำมาให้น้ำหนักคำแนะนำ กล่าวคือ

- เมื่อมีผู้ให้ความเห็นว่า “เห็นด้วยอย่างยิ่ง” และ “เห็นด้วย” รวมกัน มากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 80 ถือว่ายอมรับคำแนะนำนั้น ทั้งนี้ถ้ามีความเห็นว่า “เห็นด้วยอย่างยิ่ง” มากกว่าร้อยละ 80 จะลงความเห็นเป็น “แนะนำอย่างยิ่ง” แต่หากไม่ถึงร้อยละ 80 จะลงความเห็นเป็น “แนะนำแบบมีเงื่อนไข”



- เมื่อมีผู้ให้ความเห็นว่า “เห็นด้วยอย่างยิ่ง” และ “เห็นด้วย” รวมกันน้อยกว่าร้อยละ 50 ลงความเห็นเป็น “ไม่ยอมรับ”

- เมื่อมีผู้ให้ความเห็นว่า “เห็นด้วยอย่างยิ่ง” และ “เห็นด้วย” รวมกันน้อยกว่าร้อยละ 80 แต่ยังมีมากกว่าร้อยละ 50 ทางคณะผู้จัดจะอภิปราย ปรับคำแนะนำใหม่ และลงความเห็นอีกไม่เกิน 2 ครั้ง หากมีความเห็นว่า “เห็นด้วยอย่างยิ่ง” และ “เห็นด้วย” รวมกันยังไม่ถึงร้อยละ 80 แต่ยังมีมากกว่าร้อยละ 50 อีก จะลงความเห็นเป็น “ไม่แนะนำและไม่คัดค้าน”

4

คณะกรรมการจัดทำแนวทางเวชปฏิบัติฯ พิจารณาให้น้ำหนักของคำแนะนำ ดังนี้

- แนะนำอย่างยิ่ง (strongly recommend) หมายถึง ความมั่นใจของคำแนะนำให้ทำอยู่ในระดับสูง เนื่องจากมาตรการดังกล่าวมีประโยชน์อย่างยิ่งต่อผู้ป่วยและคุ้มค่า (cost-effective) (ควรทำ) หรือความมั่นใจของคำแนะนำไม่ให้ทำอยู่ในระดับสูง เพราะมาตรการดังกล่าวอาจเกิดโทษหรือก่อให้เกิดอันตรายต่อผู้ป่วย (ไม่ควรทำ)

- แนะนำแบบมีเงื่อนไข (conditional recommend) หมายถึง ความมั่นใจของคำแนะนำให้ทำอยู่ในระดับปานกลาง เนื่องจากมาตรการดังกล่าวอาจมีประโยชน์ต่อผู้ป่วยและอาจคุ้มค่าในภาวะจำเพาะ อาจไม่ทำก็ได้ขึ้นอยู่กับสถานการณ์และความเหมาะสม (น่าทำ) หรือ ความมั่นใจของคำแนะนำไม่ให้ทำอยู่ในระดับปานกลาง เนื่องจากมาตรการดังกล่าวไม่มีประโยชน์ต่อผู้ป่วยและไม่คุ้มค่าหากไม่จำเป็น อาจทำก็ได้กรณีมีความจำเป็น (ไม่น่าทำ)

- ไม่แนะนำและไม่คัดค้าน (neither recommend nor against) หมายถึง ความมั่นใจยังกำกวมในการให้คำแนะนำ เนื่องจากยังมีหลักฐานไม่เพียงพอในการสนับสนุนหรือคัดค้านว่า อาจมีหรืออาจไม่มีประโยชน์ต่อผู้ป่วยและอาจไม่คุ้มค่า แต่ไม่ก่อให้เกิดอันตรายต่อผู้ป่วยเพิ่มขึ้น ดังนั้นการตัดสินใจกระทำขึ้นอยู่กับปัจจัยอื่น ๆ (อาจทำหรืออาจไม่ทำก็ได้)

5

ประธานและเลขาธิการ ของคณะกรรมการจัดทำแนวทางเวชปฏิบัติฯ สรุปแนวทางเวชปฏิบัติฯ (ร่างที่ 2) โดยให้มีเนื้อหาครอบคลุมประเด็นต่าง ๆ ตามแนวทาง AGREE II (Appraisal of Guideline Research & Evaluation Instrument) มากที่สุด

6

สมาคมกุมารเวชศาสตร์ทางเดินอาหารและตับแห่งประเทศไทยรับรองแนวทางเวชปฏิบัติฯ (ร่างที่ 2)



การรับฟังความคิดเห็น

- 1** ส่งแนวทางเวชปฏิบัติ (ร่างที่ 2) ให้ผู้มีส่วนเกี่ยวข้อง ได้แก่ ตัวแทนแพทย์จากสมาคมโภชนาการเด็กแห่งประเทศไทย สมาคมต่อมไร้ท่อเด็กและวัยรุ่นไทย ราชวิทยาลัยรังสีแพทย์แห่งประเทศไทย กุมารแพทย์เฉพาะทางโรคทางเดินอาหารและตับ และกุมารแพทย์จากโรงพยาบาลรัฐบาลและเอกชนในแต่ละภูมิภาค ได้แก่ กรุงเทพฯ ภาคกลางเหนือ ใต้ ตะวันออก และตะวันออกเฉียงเหนือ ภูมิภาคละอย่างน้อย 2 ท่าน ตลอดจนมีการนำเสนอแนวทางเวชปฏิบัติ (ร่างที่ 2) ในการประชุมวิชาการของราชวิทยาลัยกุมารแพทย์แห่งประเทศไทย ในเดือน เมษายน พ.ศ. 2566 เพื่อการทำประชาพิจารณ์ขอข้อคิดเห็นและคำแนะนำต่าง ๆ โดยมีแพทย์ให้ความเห็นจำนวน 44 ราย ผ่านการทำประชาพิจารณ์โดยราชวิทยาลัยกุมารแพทย์แห่งประเทศไทย
- 2** ตั้งอนุกรรมการฯ จำนวนไม่เกิน 10 คน จากคณะกรรมการจัดทำร่างแนวทางเวชปฏิบัติ นำความเห็นจากผู้มีส่วนเกี่ยวข้องและการประชาพิจารณ์ “มาพิจารณาปรับปรุงจนได้เป็นแนวทางเวชปฏิบัติ ฉบับสมบูรณ์
- 3** สมาคมกุมารเวชศาสตร์ทางเดินอาหารและตับแห่งประเทศไทย ให้การรับรองแนวทางเวชปฏิบัติ ฉบับสมบูรณ์

การเผยแพร่

- 1** นำแนวทางเวชปฏิบัติ ฉบับสมบูรณ์ เผยแพร่ผ่านทางเว็บไซต์ของสมาคมกุมารเวชศาสตร์ทางเดินอาหารและตับแห่งประเทศไทย และราชวิทยาลัยกุมารแพทย์แห่งประเทศไทย
- 2** นำแนวทางเวชปฏิบัติ ฉบับสมบูรณ์ เสนอในงานประชุมวิชาการต่าง ๆ ที่เกี่ยวข้องกับการดูแลผู้ป่วยเด็กโรคทางเดินอาหารตลอดปี พ.ศ. 2566-2567



นิยามและระบาศาวิทยาของโรคตับคั่งไขมัน

นิยาม

โรคตับคั่งไขมัน (nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD) เป็นโรคตับเรื้อรังที่เกิดจากการที่มีไขมันสะสมในเซลล์ตับโดยที่ไม่มีสาเหตุจากการดื่มแอลกอฮอล์ โรคตับอื่น ๆ โรคเมแทบอลิก โรคทางพันธุกรรม การติดเชื้อ ยา หรือความผิดปกติทางโภชนาการ ซึ่งมักพบในเด็กที่มีภาวะน้ำหนักเกินหรือโรคอ้วน พยาธิกำเนิดของโรคตับคั่งไขมันเป็น multifactorial หรือ multiple-hit ก่อให้เกิดการสะสมของไขมันในตับและการอักเสบของเซลล์ตับ รวมถึงการเกิดภาวะพังผืดในตับตามมา โดยมีปัจจัยที่ส่งผลต่อการเกิดโรคและความรุนแรงของโรค ได้แก่ โรคอ้วน ภาวะอ้วนลงพุง ภาวะดื้ออินซูลิน และกลุ่มอาการเมแทบอลิก การทำกิจกรรมทางกายน้อย การบริโภคอาหารที่มีพลังงานหรือน้ำตาลสูง ปัจจัยทางพันธุกรรม ภาวะแวดล้อมก่อนเกิด (prenatal environment) epigenetics รวมไปถึงการเสียสมดุลของจุลินทรีย์ในลำไส้ (gut microbiome, gut-liver axis)

โรคตับคั่งไขมันสามารถแบ่งความรุนแรงตามลักษณะทางจุลพยาธิวิทยา ดังนี้¹

- 1** Nonalcoholic fatty liver (NAFL) คือ การมีไขมันสะสมในเซลล์ตับมากกว่าร้อยละ 5 ซึ่งยังไม่มีภาวะตับอักเสบ โดยอาจมีหรือไม่มีพังผืด (fibrosis) ร่วมด้วย
- 2** Nonalcoholic steatohepatitis (NASH) คือ การมีไขมันสะสมในเซลล์ตับและมีภาวะตับอักเสบ โดยอาจมีหรือไม่มีพังผืดร่วมด้วย สามารถแบ่งได้ 2 รูปแบบ ตามตำแหน่งของการอักเสบในตับ ได้แก่
 - การอักเสบใน zone 1 (portal) พบการอักเสบบริเวณ portal tract โดยมักไม่พบเซลล์ตับที่มีขนาดใหญ่ขึ้น (hepatocyte ballooning) เป็นลักษณะที่พบบ่อยในเด็กมากกว่าผู้ใหญ่
 - การอักเสบใน zone 3 (venule) พบการอักเสบบริเวณหลอดเลือดดำ (central vein) และมักพบเซลล์ตับที่มีขนาดใหญ่ขึ้นร่วมด้วย
- 3** NAFLD with fibrosis คือ NAFL หรือ NASH ที่มีพังผืดบริเวณ periportal, portal, sinusoidal หรือ bridging fibrosis
- 4** NAFLD with cirrhosis คือ NAFLD ที่มีภาวะตับแข็งด้วย



ในเดือนมิถุนายน ค.ศ. 2023 สมาคมโรคตับในผู้ใหญ่จาก 3 ทวีป ได้แก่ American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD), European Association for the Study of the Liver (EASL) และ Latin American Association for the Study of the Liver (ALEH) ได้มีฉันทามติร่วมกันในการกำหนดชื่อของ fatty liver disease ใหม่เป็น steatotic liver disease (SLD) ซึ่งเป็นชื่อที่ครอบคลุมกลุ่มโรคที่มีการสะสมไขมันในตับได้ดีกว่า อีกทั้งยังแนะนำให้ใช้ metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD) แทน NAFLD หรือ metabolic (dysfunction)-associated fatty liver disease (MAFLD) ในการอธิบายภาวะ

ตับคั่งไขมันที่มีความเสี่ยงเกี่ยวกับโรค cardiometabolic ไม่ว่าจะเป็นภาวะน้ำหนักเกินหรือโรคอ้วน รอบเอวที่มากกว่าค่าปกติ ภาวะก่อนเบาหวาน (prediabetes) หรือเบาหวานชนิดที่ 2 ความผิดปกติของระดับไขมันในเลือดรวมไปถึงความดันเลือดสูง² ชื่อและนิยามของ SLD และ MASLD ที่กำหนดขึ้นใหม่นี้ได้รับการรับรองจากสมาคมกุมารแพทย์โรคทางเดินอาหารและตับในระดับนานาชาติหลายภูมิภาคทั่วโลก ทำให้ในเด็กมีแนวโน้มที่จะเปลี่ยนไปใช้ชื่อ SLD และ MASLD เหมือนในผู้ใหญ่ แต่ในปัจจุบันยังไม่มีข้อกำหนดอย่างเป็นทางการจากองค์กรดังกล่าว ดังนั้นในแนวทางเวชปฏิบัตินี้จึงยังคงใช้ชื่อและคำนิยามเดิมของโรคตับคั่งไขมัน (NAFLD)

ระบาดวิทยา

การศึกษาทางระบาดวิทยาของโรคตับคั่งไขมันในเด็กมีรายงานความชุกแตกต่างกันตามวิธีการวินิจฉัยและประชากรที่ศึกษา จากการวิเคราะห์ห่อภิมาณพบว่า ความชุกของโรคตับคั่งไขมันในเด็กทั่วโลกอยู่ที่ร้อยละ 7.6 และพบสูงถึงร้อยละ 34.2 ในเด็กอ้วน³ การศึกษาในทวีปอเมริกาเหนือพบความชุกของโรคตับคั่งไขมันในเด็กร้อยละ 0.7-29 และร้อยละ 8-38 ในเด็กอ้วน โดยวินิจฉัยจากการมีค่า alanine aminotransferase (ALT) สูง หรือมีความผิดปกติของจุลพยาธิวิทยาของตับ^{1,4,5} นอกจากนี้ยังพบว่า ความชุกของโรคตับคั่งไขมันเพิ่มขึ้นในช่วง 10-20 ปีที่ผ่านมา⁶⁻¹¹ สำหรับในทวีปเอเชียมีรายงานความชุกประมาณร้อยละ 5.9 ในเด็กทั่วไปและร้อยละ 62.3 ในเด็กอ้วน³ การวิเคราะห์ห่อภิมาณในเด็กและวัยรุ่นชาวยุโรปที่มีภาวะน้ำหนักเกินหรือโรคอ้วนพบว่าหากวินิจฉัยโรคตับคั่งไขมันด้วยอัลตราซาวนด์จะพบความชุกสูงกว่าการใช้ระดับ ALT และ/หรือ aspartate aminotransferase (AST) ที่มากกว่า 50 U/L (ร้อยละ 37.7 และ 11.6 ตามลำดับ)¹²



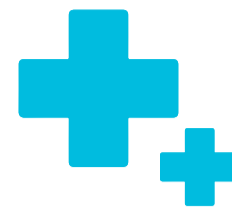
โรคตับคั่งไขมันในเด็กมักพบในเพศชายมากกว่าเพศหญิง รายงานการศึกษาในประเทศสหรัฐอเมริกาจากการตรวจศพเด็กอายุ 2-19 ปี พบความชุกในเด็กชายและเด็กหญิงร้อยละ 11 และ 7.9 ตามลำดับ⁵ การวิเคราะห์อภิมานในเด็กที่น้ำหนักปกติพบโรคตับคั่งไขมันในเด็กชายและเด็กหญิงร้อยละ 9 และ 6.3 ตามลำดับ สำหรับเด็กอ้วนพบโรคตับคั่งไขมันในเด็กชายร้อยละ 29.4 และเด็กหญิงร้อยละ 22.6^{3,11} อย่างไรก็ตามการสำรวจในเด็กนักเรียนไทยอายุ 7-12 ปี จำนวน 531 คน พบความชุกของโรคตับคั่งไขมันจากการตรวจด้วย transient elastography (TE) with controlled attenuation parameter (CAP) ร้อยละ 7 และเพิ่มเป็นร้อยละ 33 ในกลุ่มเด็กอ้วน โดยไม่พบความแตกต่างระหว่างเพศชายและหญิง¹³

ปัจจัยอื่น ๆ ที่ส่งผลต่อความชุกของโรคตับคั่งไขมันในเด็ก ได้แก่ เชื้อชาติ และโรคร่วม การศึกษาในประเทศสหรัฐอเมริกาพบว่า ในวัยรุ่นเชื้อชาติ Hispanic ที่อายุ 11-22 ปี มีความเสี่ยงเพิ่มขึ้น 4 เท่าเมื่อเทียบกับเด็กเอเชีย และเชื้อชาติอื่น รวมถึงพบความชุกในเด็กผิวขาวมากกว่าเด็กแอฟริกันอเมริกัน^{5,14} จากการศึกษาพบว่า เด็กโรคเบาหวานชนิดที่ 2 มีความชุกของ NASH ร้อยละ 0.6¹⁵ ทั้งนี้มีการศึกษาในประเทศไทยในเด็กที่เป็นเบาหวานชนิดที่ 1 (ร้อยละ 26 มีภาวะน้ำหนักเกินหรือโรคอ้วนร่วมด้วย) พบความชุกของโรคตับคั่งไขมันร้อยละ 10 ซึ่งไม่แตกต่างจากประชากรทั่วไป และพบว่า ร้อยละ 80 ของเด็กที่เป็นโรคตับคั่งไขมันมีภาวะน้ำหนักเกินหรือโรคอ้วน¹⁶ สำหรับภาวะอื่น ๆ ที่มีรายงานว่า เป็นปัจจัยเสี่ยงที่พบบ่อยร่วมกับโรคตับคั่งไขมันในเด็ก ได้แก่ ภาวะพร่องฮอร์โมนไทรอยด์¹⁷⁻¹⁹ ภาวะพร่องฮอร์โมนจากต่อมใต้สมอง (panhypopituitarism)²⁰ กลุ่มอาการดาวน์ (Down syndrome)²¹ และเด็กที่มีประวัติน้ำหนักแรกเกิดน้อยหรือมากกว่าเกณฑ์ปกติ²²

ตารางสรุปประวัติวิทยาของโรคตับคั่งไขมันในเด็กแสดงในภาคผนวกที่ 1



การดำเนินโรคและภาวะแทรกซ้อน ของโรคตับคั่งไขมัน



การดำเนินโรคของโรคตับคั่งไขมันในเด็ก

โรคตับคั่งไขมันในเด็กมีความรุนแรงได้ตั้งแต่มีไขมันสะสมในตับ (steatosis) มีไขมันสะสมในตับร่วมกับตับอักเสบ (NASH) มีพังผืดในตับ (liver fibrosis) และตับแข็ง (cirrhosis) จากการศึกษาพบว่า ในเด็กที่เป็นโรคตับคั่งไขมันมักตรวจพบ NASH และพังผืดในตับเมื่อแรกวินิจฉัยมากกว่าผู้ใหญ่ อีกทั้งยังมีบางส่วนจำเป็นต้องได้รับการปลูกถ่ายตับ^{23,24} เด็กที่มีโรคร่วม เช่น โรคเบาหวานชนิดที่ 2 หรือภาวะพร่องฮอร์โมนจากต่อมใต้สมอง จะมีความเสี่ยงต่อการเกิด NASH มากกว่ากลุ่มที่ไม่มีโรคร่วม นอกจากนี้มีการศึกษาพบว่า เด็กที่เป็นโรคตับคั่งไขมันที่มี advanced fibrosis จะมีค่า AST, ALT, GGT และ serum ceruloplasmin สูงกว่ากลุ่มที่ไม่มี advanced fibrosis²⁴ สำหรับปัจจัยทางพันธุกรรมที่มีผลต่อความเสี่ยงในการเกิดโรคและความรุนแรงของโรคตับคั่งไขมัน ได้แก่ ความผิดปกติของยีน *PNPLA3* และ *TM6SF2*²⁵

จากการติดตามการเปลี่ยนแปลงของลักษณะทางจุลพยาธิวิทยาของตับในเด็กโรคตับคั่งไขมันที่ได้รับการรักษาด้วยการปรับเปลี่ยนพฤติกรรมตามมาตรฐานการรักษาในประเทศสหรัฐอเมริกาพบว่า ประมาณครึ่งหนึ่งมีลักษณะทางพยาธิวิทยาของ NASH หรือภาวะพังผืดในตับที่ดีขึ้นที่ระยะเวลาติดตามเฉลี่ย 1.6 ปี ในขณะที่ร้อยละ 23 มี NASH หรือภาวะพังผืดในตับแย่ลงภายใน 2 ปี ที่ติดตามอาการ ซึ่งสัมพันธ์กับอายุช่วงวัยรุ่น รอบเอว ระดับ ALT, AST ระดับคอเลสเตอรอล และ low-density lipoprotein cholesterol (LDL) เมื่อแรกวินิจฉัยรวมไปถึงการเพิ่มขึ้นของระดับ ALT, GGT, HbA1c และการเกิดโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ในช่วงที่ติดตามการรักษา²⁶

จากข้อมูลการปลูกถ่ายตับในประเทศสหรัฐอเมริกาตั้งแต่ปี ค.ศ. 1987-2012 โดย United Network for Organ Sharing/Organ Procurement and Transplantation Network (UNOS/OPTN) พบว่า มีการปลูกถ่ายตับในผู้ป่วยโรคตับคั่งไขมันที่อายุน้อยกว่า 40 ปี จำนวน 330 ครั้ง โดยเป็นผู้ป่วยอายุน้อยกว่า 18 ปี จำนวน 14 ราย ทั้งนี้ภายหลังจากการปลูกถ่ายตับมีผู้ป่วย 13 ราย ได้รับการปลูกถ่ายตับซ้ำเนื่องจากเกิดตับแข็งขึ้นมาใหม่จากโรคตับคั่งไขมัน²⁷



ในปัจจุบันยังไม่มีรายงานอุบัติการณ์ของมะเร็งเซลล์ตับ (hepatocellular carcinoma, HCC) ที่สัมพันธ์กับโรคตับคั่งไขมันในเด็ก การศึกษาในผู้ใหญ่พบว่า โรคตับคั่งไขมันเป็นความเสี่ยงในการเกิดมะเร็งเซลล์ตับ (HR 2.19; 95% CI, 1.67-2.87; p < 0.01)²⁸ ซึ่งความชุกของการเกิดมะเร็งเซลล์ตับจากโรคตับคั่งไขมันในเอเชียแปซิฟิกอยู่ในช่วงร้อยละ 1–6²⁹

ภาวะแทรกซ้อนด้านอื่น ๆ ของโรคตับคั่งไขมัน

ความดันเลือดสูง (hypertension)

การศึกษาในผู้ใหญ่พบว่า โรคตับคั่งไขมันสัมพันธ์กับความดันเลือดสูง โดยเฉพาะอย่างยิ่งกลุ่มที่มีตับคั่งไขมันที่ไม่อ้วน (lean NAFLD) และพบว่า การใช้ fatty liver index จะช่วยพยากรณ์การเกิดความดันเลือดสูงได้³⁰ สำหรับการศึกษานี้เด็กที่เป็นโรคตับคั่งไขมันพบความชุกของความดันเลือดสูงมากกว่าเด็กปกติประมาณ 2 เท่า^{31,32} และกลุ่มที่มีความดันเลือดสูงร่วมด้วยจะมีความรุนแรงของไขมันสะสมในตับมากกว่า³³

ไขมันในเลือดผิดปกติ (dyslipidemia)

โรคตับคั่งไขมันในเด็กสัมพันธ์กับโรคอ้วนและภาวะไขมันในเลือดผิดปกติ ได้แก่ ไทรกลีเซอไรด์สูง และ HDL ต่ำ³³ การศึกษาของ Dowla และคณะ³⁴ พบว่า ชาว Hispanic และชาวผิวขาวจะมีระดับ ไทรกลีเซอไรด์ และ non-HDL-cholesterol สูงกว่า และพบว่า ระดับ ไทรกลีเซอไรด์ และ non-HDL-cholesterol นั้นมีความสัมพันธ์กับค่า AST และ GGT ที่ผิดปกติ

โรคหัวใจและหลอดเลือด (cardiovascular disease)

เด็กที่เป็นโรคตับคั่งไขมันมีปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด ซึ่งอาจพบ carotid intima-media thickness (cIMT), flow-mediated dilatation (FMD) และค่า arterial stiffness สูง อีกทั้งยังพบภาวะหลอดเลือดแข็ง (atherosclerosis) มากกว่าเด็กที่ไม่มีโรคตับคั่งไขมัน^{31,33}



ภาวะก่อนเบาหวานและโรคเบาหวานชนิดที่ 2

ภาวะก่อนเบาหวานและโรคเบาหวานชนิดที่ 2 เป็นโรคที่พบร่วมกับโรคตับคั่งไขมันได้บ่อย และเป็นปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญที่ทำให้การดำเนินโรคของตับคั่งไขมันรุนแรงมากขึ้น นอกจากนี้ยังเป็นตัวชี้วัดที่สำคัญของอัตราการตายที่เกี่ยวข้องกับโรคตับ (liver-related mortality) การศึกษาในประเทศสหรัฐอเมริกาในเด็กที่เป็นโรคตับคั่งไขมันจำนวน 675 ราย พบความชุกของภาวะก่อนเบาหวานร้อยละ 23.4 และโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ร้อยละ 6.5³⁵ การศึกษาในยุโรปในเด็กจำนวน 599 ราย พบความชุกของภาวะก่อนเบาหวานร้อยละ 19.8 และโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ร้อยละ 0.8²⁵ ทั้งนี้ในกลุ่มที่มีภาวะก่อนเบาหวานหรือโรคเบาหวานชนิดที่ 2 จะพบ NASH มากกว่ากลุ่มที่มีระดับน้ำตาลปกติอย่างมีนัยสำคัญ นอกจากนี้ในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ยังพบความชุกของโรคตับคั่งไขมันสูงขึ้นอีกด้วย ดังนั้น International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes (ISPAD) จึงแนะนำให้ทำการตรวจวัด ALT และ AST ในผู้ป่วยโรคเบาหวานทุกรายในครั้งแรกที่ได้รับการวินิจฉัย และตรวจซ้ำทุกปีหลังจากวินิจฉัยโรคเบาหวาน³⁶

โรคหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้น (obstructive sleep apnea, OSA)

โรคหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้นเป็นปัจจัยเสี่ยงที่สัมพันธ์กับการเกิดโรคการดำเนินโรค และความรุนแรงของโรคตับคั่งไขมันโดยไม่ขึ้นกับน้ำหนักตัว³⁷ เนื่องจากทำให้เกิดภาวะ chronic intermittent hypoxia ก่อให้เกิด hypoxic-induced oxidative stress โดยพบความชุกของ OSA ในเด็กที่เป็นโรคตับคั่งไขมันอยู่ที่ประมาณร้อยละ 40-60³⁸

ปัญหาทางด้านจิตสังคม (psychosocial issues)

ในเด็กที่เป็นโรคตับคั่งไขมันอาจพบปัญหาอารมณ์หงุดหงิด (irritability) อ่อนเพลีย ปวดศีรษะ ขาดสมาธิ และปวดเมื่อย/ปวดเกร็งกล้ามเนื้อ รวมไปถึงมีคะแนนคุณภาพชีวิต (quality of life, QOL), physical health score และ psychosocial health score ต่ำกว่าเด็กสุขภาพดี³⁹ นอกจากนี้ยังพบว่าเด็กอ้วนที่มีโรคตับคั่งไขมันมีภาวะซึมเศร้าและขาดความมั่นใจมากกว่าเด็กอ้วนที่ไม่มีโรคตับคั่งไขมัน⁴⁰



การซักประวัติและตรวจร่างกาย

การซักประวัติและตรวจร่างกายมีส่วนสำคัญในการวินิจฉัยโรคตับคั่งไขมัน โดยเฉพาะข้อมูลเกี่ยวกับอาการ บ้ำจัยเสียง และโรคที่อาจพบร่วมกับโรคตับคั่งไขมัน (ตารางที่ 1) นอกจากนี้ควรให้ความสำคัญกับ red flags ของโรคตับเรื้อรัง ได้แก่ อ่อนเพลียเรื้อรัง เลือดออกในทางเดินอาหาร ตัวเหลือง ม้ามโต ตับโต ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการที่ผ่านมาพบเอนไซม์ตับสูงผิดปกตินานต่อเนื่องเกิน 1 ปี เม็ดเลือดขาวต่ำ เกล็ดเลือดต่ำ ค่าบิลิรูบินสูงผิดปกติ และ INR ยาวกว่าปกติ ซึ่งหากพบ red flags ข้างต้นควรพิจารณาตรวจเพิ่มเติม และ/หรือ ส่งปรึกษากุมารแพทย์โรคทางเดินอาหารและตับ

การซักประวัติ

ส่วนใหญ่ของเด็กที่เป็นโรคตับคั่งไขมันมักไม่มีอาการหรือมีอาการที่ไม่จำเพาะ มีรายงานพบว่า ร้อยละ 42-59 ของเด็กที่เป็นโรคตับคั่งไขมันที่มีอาการมักมีอาการปวดท้องบริเวณชายโครงขวาร่วมด้วย^{1,41}

ควรซักประวัติเกี่ยวกับบ้ำจัยเสียงของโรคตับคั่งไขมันซึ่งประกอบด้วย ประวัติการกินอาหารที่มีพลังงานสูง การกินน้ำตาลฟรุกโตส เวลาที่มีพฤติกรรมเนือยนิ่ง (sedentary time) ยาวนาน และทำกิจกรรมทางกาย (physical activity) น้อย โดยเฉพาะการทำกิจกรรมทางกายระดับปานกลางถึงหนัก (moderate to vigorous physical activity) น้อย เนื่องจากบ้ำจัยดังกล่าวมีผลต่อการสะสมของไขมันในตับ ภาวะน้ำหนักเกิน โรคอ้วน และยังส่งผลให้มีความผิดปกติของเอนไซม์ตับอีกด้วย⁴²⁻⁴⁴

ประวัติโรคร่วมมีความสำคัญอย่างมากในเด็กที่สงสัยโรคตับคั่งไขมันเนื่องจากมีความสัมพันธ์กับการเกิดโรคตับคั่งไขมันและความรุนแรงของโรคอีกด้วย โดยโรคร่วมที่สำคัญ ได้แก่ ภาวะก่อนเบาหวาน เบาหวานชนิดที่ 2 ภาวะหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้น ความดันเลือดสูง ภาวะพร่องฮอร์โมนจากต่อมใต้สมอง และ polycystic ovary syndrome^{1,3,45,46}



นอกจากนี้ควรซักประวัติโรคตับอื่น ๆ เช่น ไวรัสตับอักเสบ โรคตับเมแทบอลิก โรคตับอักเสบ จากภูมิคุ้มกันตนเอง รวมไปถึงประวัติการได้รับยาที่อาจทำให้เกิดตับอักเสบ เช่น ยากันชัก สเตียรอยด์ และประวัติการดื่มแอลกอฮอล์ ซึ่งประวัติดังกล่าวจะช่วยในการแยกโรคตับอักเสบ จากสาเหตุอื่นก่อนให้การวินิจฉัยโรคตับคั่งไขมัน (ตารางที่ 2) อีกทั้งควรถามประวัติโรคตับ ในครอบครัว เช่น โรควิลสัน (Wilson's disease) และโรคตับคั่งไขมัน เป็นต้น^{1,41}

การตรวจร่างกาย

ส่วนใหญ่มักตรวจไม่พบตับม้ามโตหรืออาการแสดงของโรคตับเรื้อรัง หากตรวจพบอาการดังกล่าวไม่ว่าจะเป็น ตาเหลือง ตับม้ามโต palmar erythema หรือ spider nevi มักเป็นการบ่งชี้ว่า โรคตับคั่งไขมันอยู่ในระดับ ที่รุนแรง ดังนั้นการตรวจร่างกายส่วนใหญ่จึงเป็นการตรวจหาปัจจัยเสี่ยง และโรคร่วมที่พบได้ในโรคตับคั่งไขมัน^{1,41}

การตรวจ anthropometry ได้แก่ ดัชนีมวลกาย รอบเอว (waist circumference, WC) และอัตราส่วนรอบเอวต่อความสูง (waist-to-height ratio, WHtR) มีความสำคัญในการประเมินภาวะน้ำหนักเกิน โรคอ้วน รวมไปถึงภาวะอ้วนลงพุง (central obesity) ซึ่งเป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรค ตับคั่งไขมัน^{47,48} นอกจากนี้ยังมีการศึกษาพบว่า รอบคอ (neck circumference) สัมพันธ์กับการเกิดโรคตับคั่งไขมันในเด็กอ้วนอีกด้วย (วิธีการวัดและการ แปลผลแสดงในภาคผนวกที่ 2)

Acanthosis nigricans (AN) เป็นอาการแสดงของภาวะดื้ออินซูลิน ซึ่งเป็นปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญของการเกิดโรคตับคั่งไขมัน AN ตรวจพบได้ ร้อยละ 33-50 ในเด็กที่เป็นโรคตับคั่งไขมัน โดยมักพบบริเวณคอ รักแร้ และข้อนิ้วมือ^{1,47,49}

เด็กที่มีน้ำหนักเกินหรืออ้วนและสงสัยโรคตับคั่งไขมันควรได้รับการวัด ความดันเลือดเพื่อวินิจฉัยโรคความดันเลือดสูงซึ่งพบได้ร้อยละ 20-40⁴⁵ ของเด็กที่เป็นโรคตับคั่งไขมัน และยังเป็นหนึ่งในเกณฑ์การวินิจฉัยกลุ่ม อาการเมแทบอลิก (metabolic syndrome) ด้วย



ตารางที่ 1 การซักประวัติและตรวจร่างกายที่สำคัญในเด็กที่สงสัยโรคตับคั่งไขมัน


ประวัติ	ตรวจร่างกาย
<ul style="list-style-type: none"> อาการของโรคตับคั่งไขมัน เช่น ปวดท้อง การกินอาหารที่มีพลังงานสูงและน้ำตาลฟรุกโตส ลักษณะและเวลาในการทำกิจกรรมทางกาย (physical activity) โรคร่วม ได้แก่ ภาวะก่อนเบาหวาน เบาหวานชนิดที่ 2 ภาวะหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้น ความดันเลือดสูง ภาวะ panhypopituitarism และ polycystic ovary syndrome ประวัติโรคตับอื่น ๆ เช่น ไวรัสตับอักเสบ การกินยาที่อาจทำให้เกิดตับอักเสบ เช่น ยาต้านชัก สเตียรอยด์ ประวัติการดื่มแอลกอฮอล์ ประวัติโรคตับในครอบครัว เช่น โรควิลสันและโรคตับคั่งไขมัน 	<ul style="list-style-type: none"> การตรวจ anthropometry ได้แก่ <ul style="list-style-type: none"> - ดัชนีมวลกาย (body mass index, BMI) - รอบเอว (waist circumference, WC) - อัตราส่วนรอบเอวต่อความสูง (waist-to-height ratio, WHtR) - รอบคอ (neck circumference) ความดันเลือด Acanthosis nigricans ตับโต อาการแสดงของโรคตับเรื้อรัง เช่น ตาเหลือง ม้ามโต palmar erythema หรือ spider nevi

ตารางที่ 2 การวินิจฉัยแยกโรคที่ทำให้เกิดไขมันสะสมในตับในเด็ก

โรคทางพันธุกรรม และเมแทบอลิก	โรคตับคั่งไขมัน โรคกลุ่ม fatty acid oxidation disorders ความผิดปกติของไมโทคอนเดรีย (mitochondrial disorders) Citrin deficiency โรควิลสัน เบาหวานที่ควบคุมไม่ได้ Lipodystrophy Lysosomal acid lipase deficiency Familial combined hyperlipidemia Abeta-/hypobeta-lipoproteinemia
ยา	Amiodarone, methotrexate, valproic acid, สเตียรอยด์ ยาต้านซีมีเศร่า ยาต้านอาการทางจิต ยาต้านไวรัสเอชไอวี
ภาวะทางโภชนาการ	ภาวะขาดสารอาหารรุนแรง หรือน้ำหนักลดลงอย่างรวดเร็ว การดื่มแอลกอฮอล์ การให้อาหารทางหลอดเลือดดำ (parenteral nutrition)
การติดเชื้อ	ไวรัสตับอักเสบซี (genotype 3)



กลุ่มเสี่ยงและการตรวจคัดกรอง

 **คำถามที่ 1** ควรตรวจคัดกรองโรคตับคั่งไขมันในเด็กกลุ่มใดและเริ่มตรวจคัดกรองเมื่ออายุเท่าใด

คำแนะนำ	แนะนำให้ตรวจคัดกรองโรคตับคั่งไขมันในกลุ่มเสี่ยง ได้แก่ 1) เด็กที่เป็นโรคอ้วนทุกคน 2) เด็กที่มีภาวะน้ำหนักเกินร่วมกับปัจจัยเสี่ยงอย่างน้อย 1 อย่าง ได้แก่ อ้วนลงพุง ภาวะดื้ออินซูลิน ภาวะก่อนเบาหวาน โรคเบาหวานชนิดที่ 2 ภาวะหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้น ไขมันในเลือดผิดปกติ ภาวะพร่องฮอร์โมนจากต่อมใต้สมอง polycystic ovary syndrome หรือมีประวัติโรคตับคั่งไขมันในครอบครัว โดยทั่วไปควรเริ่มตรวจคัดกรองเมื่ออายุประมาณ 9-11 ปี แต่อาจพิจารณาตรวจคัดกรองก่อนอายุ 9 ปี หากพบว่า อ้วนรุนแรงหรือมีปัจจัยเสี่ยง
คุณภาพหลักฐาน	ปานกลาง
มติที่ประชุมต่อคำแนะนำ	เห็นด้วยอย่างยิ่ง (70.6%) เห็นด้วย (29.4%)
การให้นำหนักคำแนะนำ	แนะนำอย่างมีเงื่อนไข

คำอธิบาย

กลุ่มเสี่ยงที่ควรตรวจคัดกรองโรคตับคั่งไขมัน

ปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญที่สุดของการเกิดโรคตับคั่งไขมัน คือ โรคอ้วน (เกณฑ์การวินิจฉัยในภาคผนวกที่ 2) สำหรับปัจจัยเสี่ยงอื่น ๆ ได้แก่ ภาวะน้ำหนักเกิน อ้วนลงพุง ภาวะดื้ออินซูลิน (insulin resistance) ภาวะก่อนเบาหวาน (prediabetes) โรคเบาหวานชนิดที่ 2 ภาวะหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้น (obstructive sleep apnea, OSA) ไขมันในเลือดผิดปกติ ภาวะพร่องฮอร์โมนจากต่อมใต้สมอง (panhypopituitarism), polycystic ovary syndrome (PCOS) และประวัติโรคตับคั่งไขมันในครอบครัว^{1,3,45,46}

ภาวะก่อนเบาหวานและโรคเบาหวานชนิดที่ 2 เป็นโรคร่วมที่พบบ่อยในเด็กที่เป็นโรคตับคั่งไขมัน โดยพบว่า เด็กที่เป็นโรคเบาหวานชนิดที่ 2 มีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคตับคั่งไขมันมากกว่าเด็กที่มีระดับน้ำตาลในเลือดปกติ 3.1 เท่า^{25,50} Newton และคณะ⁵⁰ ติดตามเด็กอ้วนที่เป็นโรคตับคั่งไขมันจำนวน 892 ราย เป็นเวลา 3.8 ปี พบอุบัติการณ์ของโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ประมาณ 3,000 ต่อ 100,000 person-years



ภาวะ OSA มีความสัมพันธ์กับการเกิดโรคตับคั่งไขมันรวมถึงความรุนแรงของโรค³⁷ การศึกษาในเด็กอ้วนที่มีภาวะ OSA พบว่า ร้อยละ 45 ตรวจพบไขมันสะสมในตับจากอัลตราซาวนด์⁵¹ และเมื่อตรวจการนอนหลับ (polysomnography) ในเด็กอ้วนที่เป็นโรคตับคั่งไขมันจะพบภาวะ OSA ร้อยละ 60 โดยความรุนแรงของ OSA สัมพันธ์กับความรุนแรงของโรคตับคั่งไขมัน³⁸

การศึกษาของ Dowla และคณะ³⁴ ในเด็กโรคตับคั่งไขมันจำนวน 309 ราย พบความชุกของภาวะคอเลสเทอรอลและไตรกลีเซอไรด์สูงในเลือดร้อยละ 58 และ 88 ตามลำดับ นอกจากนี้ Deeb และคณะยังพบว่า เส้นรอบเอว (waist circumference Z-score) ที่มากขึ้นทุก 1 standard deviation ในเด็กที่มีภาวะน้ำหนักเกินหรือโรคอ้วนจะเพิ่มโอกาสมีไขมันในเลือดผิดปกติ 1.53 เท่า (95% CI, 1.12-2.09, $p = 0.008$) และสัมพันธ์กับการเกิดโรคตับคั่งไขมันอีกด้วย (OR = 1.53, 95% CI, 1.02-2.30, $p = 0.038$)⁵²

การศึกษาของ Park และคณะ⁵³ พบความสัมพันธ์ของความชุกของโรคตับคั่งไขมันในเด็กที่มีประวัติครอบครัวเป็นโรคตับคั่งไขมัน โดยเด็กที่มีบิดาหรือมารดาเป็นโรคตับคั่งไขมันจะมีความชุกของการเกิดโรคตับคั่งไขมันร้อยละ 10.2 เปรียบเทียบกับร้อยละ 3.1 ในเด็กที่ไม่มีประวัติครอบครัว (OR 1.75, 95% CI, 1.02-3.00, $p < 0.001$) อีกทั้งในกลุ่มนี้ยังมีดัชนีมวลกาย รอบเอว และความดันเลือดสูงกว่ากลุ่มที่ไม่มีประวัติครอบครัว

ปัจจัยเสี่ยงอื่น ๆ ที่อาจพิจารณาตรวจคัดกรองโรคตับคั่งไขมัน ได้แก่ ภาวะพร่องฮอร์โมนจากต่อมใต้สมองและ PCOS โดยจากรายงานพบว่า ผู้ป่วยที่มีภาวะพร่องฮอร์โมนจากต่อมใต้สมองจะมีความชุกของโรคตับคั่งไขมันสูงกว่ากลุ่มควบคุมที่มีอายุและดัชนีมวลกายเท่า ๆ กัน อีกทั้งผู้ป่วยกลุ่มนี้มักมีน้ำหนักตัวเพิ่มอย่างรวดเร็ว ซึ่งสัมพันธ์กับระดับ leptin ในเลือดที่สูงขึ้น และยังเกิดโรคตับคั่งไขมันรุนแรง มีพังผืดในตับ และตับแข็งค่อนข้างเร็วกว่าผู้ป่วยโรคตับคั่งไขมันทั่วไป^{54,55} สำหรับผู้ป่วย PCOS พบความชุกของโรคตับคั่งไขมันได้ตั้งแต่ร้อยละ 24-50⁵⁶ โดยมีพยาธิกำเนิดจากภาวะดื้ออินซูลิน จากการศึกษาแบบวิเคราะห์อภิมาน โดย Shengir และคณะ⁵⁷ พบว่า ผู้ป่วย PCOS มีความเสี่ยงต่อโรคตับคั่งไขมันเพิ่มขึ้น 2.5 เท่า เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุมโดยสัมพันธ์กับค่าดัชนีมวลกายที่สูง



อายุที่ควรเริ่มตรวจคัดกรองโรคตับคั่งไขมัน

การศึกษาของ Schwimmer และคณะ⁵ พบความชุกของโรคตับคั่งไขมันในเด็กในช่วงอายุ 5-9 ปี ร้อยละ 3.3 อายุ 10-14 ปี ร้อยละ 11.3 และอายุ 15-19 ปี ร้อยละ 17.3 ส่วนการศึกษาของ Lin และคณะ⁵⁸ พบว่า ช่วงอายุ 7-8 ปี มีความชุกโรคตับคั่งไขมันร้อยละ 2.3 อายุ 9-10 ปี ร้อยละ 19.4 และอายุ 11-12 ปี ร้อยละ 24.59 จากข้อมูลข้างต้นจะพบว่า ความชุกของโรคตับคั่งไขมันในเด็กทั่วไปเพิ่มขึ้นอย่างชัดเจนที่อายุตั้งแต่ 9-11 ปี ขึ้นไปจึงแนะนำให้เริ่มตรวจคัดกรองโรคตับคั่งไขมันในเด็กกลุ่มเสี่ยงที่อายุประมาณ 9-11 ปี ทั้งนี้สามารถพิจารณาตรวจคัดกรองก่อนอายุ 9 ปี หากมีปัจจัยเสี่ยง เช่น อ้วนรุนแรง มีประวัติครอบครัวเป็นโรคตับคั่งไขมัน หรือมีโรคร่วมที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคตับคั่งไขมัน เช่น ภาวะพร่องฮอร์โมนจากต่อมไธสมอง เป็นต้น

คำถามที่ 2 การตรวจระดับ serum alanine aminotransferase (ALT) มีประโยชน์ในการคัดกรองโรคตับคั่งไขมันในเด็กกลุ่มเสี่ยงหรือไม่

คำแนะนำ	แนะนำให้ตรวจระดับ ALT ในการคัดกรองโรคตับคั่งไขมันในเด็กกลุ่มเสี่ยง
คุณภาพหลักฐาน	ต่ำ
มติที่ประชุมต่อคำแนะนำ	เห็นด้วยอย่างยิ่ง (58.8%) เห็นด้วย (41.2%)
การให้นำหนักคำแนะนำ	แนะนำอย่างมีเงื่อนไข

คำอธิบาย

เนื่องจากโรคตับคั่งไขมันมีอุบัติการณ์สูงในเด็กอ้วนและเด็กที่มีภาวะน้ำหนักเกินร่วมกับมีปัจจัยเสี่ยง โดยผู้ป่วยส่วนใหญ่ไม่มีอาการและอาการแสดง การตรวจคัดกรองด้วยวิธีที่ไม่รุกรานจึงมีประโยชน์เพื่อให้เด็กกลุ่มเสี่ยงได้รับการวินิจฉัยและรักษาอย่างเหมาะสมตั้งแต่ระยะแรกของโรค จากการทบทวนวรรณกรรมพบว่า ระดับ ALT มีความไวต่อการวินิจฉัยโรคตับคั่งไขมันในเด็กโดยขึ้นอยู่กับค่า cut-off ที่ใช้ในแต่ละการศึกษา (ตารางที่ 3)

การใช้ค่าปกติของ ALT จากห้องปฏิบัติการทั่วไปมีความไวต่อการวินิจฉัยโรคตับคั่งไขมันค่อนข้างต่ำ (ร้อยละ 32-36) และการศึกษาในเด็กพบว่า หากปรับลดค่าปกติลงและแยกตามเพศ (≤ 26 U/L ในเพศชาย และ ≤ 22 U/L ในเพศหญิง) จะเพิ่มความไวต่อการวินิจฉัยเป็นร้อยละ 80-92 และมีความจำเพาะร้อยละ 79-85⁵⁹ อีกทั้งหากใช้ค่า ALT ที่มากกว่า 2 เท่าของ



ค่าปกติจะมีความไวต่อการวินิจฉัยลดลงแต่มีความจำเพาะสูงขึ้น^{24,60,61} แม้ว่าค่าดังกล่าวจะอ้างอิงจากการศึกษาในประเทศสหรัฐอเมริกาแต่พบว่า มีค่าใกล้เคียงกับการศึกษาในทวีปยุโรปและเอเชีย⁶⁰⁻⁶² อย่างไรก็ตามในปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาถึงประสิทธิผลและต้นทุน (cost-effectiveness) ในการใช้ ALT เพื่อการตรวจคัดกรองโรคตับคั่งไขมันในเด็ก

ตารางที่ 3 ความไวและความจำเพาะของค่า ALT ในการวินิจฉัยโรคตับคั่งไขมันในเด็ก

ผู้วิจัย (ประเทศ/ปี ค.ศ.)	อายุ (ปี)	ALT cut-off (U/L)	ความไว (sensitivity)	ความจำเพาะ (specificity)	PPV	NPV	วิธีการวินิจฉัย โรคตับคั่งไขมัน	
Schwimmer และคณะ ⁵⁹ (สหรัฐอเมริกา/ 2010)	12- 17	เด็กชาย 26	80	79	-	-	Magnetic resonance imaging	
		เด็กหญิง 22	92	85				
Schwimmer และคณะ ²⁴ (สหรัฐอเมริกา/ 2013)	≥ 10	เด็กชาย 50	88	26	-	-	จุลพยาธิวิทยา ของตับ	
		เด็กหญิง 44		71				
		ทุกเพศ 80	57	71				
Draijer และคณะ ⁶⁰ (เนเธอร์แลนด์/ 2019)	8-18	เด็กชาย 26	79	50	55	76	Magnetic resonance spectrometry	
		เด็กหญิง 22		95				
		เด็กชาย 52	23	77				62
		เด็กหญิง 44		76				
		ทุกเพศ 40		68				
Lu และคณะ ⁶¹ (จีน/2020)	6-16	เด็กชาย 25	74.8	85.4	79.8	81.5	อัลตราซาวนด์	
		เด็กหญิง 20	80.7	85.3	66.2	92.6		
		เด็กชาย 50	35.2	99.8	93	66.2		
		เด็กหญิง 40	29.4	97.4	80	79.5		

ALT, alanine aminotransferase; PPV, positive predictive value; NPV, negative predictive value



การตรวจระดับ ALT ทำได้ง่าย แพร่หลาย และราคาไม่แพง จึงแนะนำให้ใช้ในการตรวจคัดกรองโรคตับคั่งไขมัน โดยคณะกรรมการฯ มีคำแนะนำดังนี้

- 1) แนะนำให้ใช้ค่าปกติตามเพศ ได้แก่ ≤ 26 U/L ในเพศชาย และ ≤ 22 U/L ในเพศหญิง⁵⁹
- 2) ในเด็กกลุ่มเสี่ยงที่มีอาการ/อาการแสดงของโรคตับเรื้อรัง (red flags) ตั้งแต่ต้น ควรพิจารณาส่งตรวจเพิ่มเติม และ/หรือส่งปรึกษากุมารแพทย์โรคทางเดินอาหารและตับ เพื่อวินิจฉัยโรคตับคั่งไขมันและโรคตับอื่น ๆ

3) หากตรวจพบ ALT สูงกว่าปกติแต่ไม่เกิน 80 U/L แนะนำให้ลดน้ำหนักและรักษาปัจจัยเสี่ยง (ถ้ามี) หากติดตาม ALT ทุก 3-6 เดือนแล้วมีค่ามากกว่าหรือเท่ากับ 80 U/L ควรพิจารณาส่งตรวจเพิ่มเติมเพื่อวินิจฉัยโรคตับคั่งไขมันและแยกโรคตับอื่น ๆ แต่หาก ALT ยังสูงกว่าปกติแต่ไม่เกิน 80 U/L ควรติดตามต่อทุก 3-6 เดือน และหากผล ALT อยู่ในเกณฑ์ปกติ ควรติดตาม ALT ทุก 1 ปี หากยังเป็นกลุ่มเสี่ยง ทั้งนี้ควรตรวจติดตามเร็วขึ้นหากปัจจัยเสี่ยงหรือโรคอ้วนรุนแรงขึ้น

4) หากตรวจพบ ALT ≥ 80 U/L ควรพิจารณาส่งตรวจเพิ่มเติมเพื่อวินิจฉัยโรคตับคั่งไขมันและโรคตับอื่น ๆ ควบคู่ไปกับการลดน้ำหนักและรักษาปัจจัยเสี่ยง โดยการศึกษาในประเทศสหรัฐอเมริกาพบว่า เด็กอายุตั้งแต่ 10 ปี ขึ้นไปที่มีภาวะน้ำหนักเกินหรือโรคอ้วนและมีค่า ALT ≥ 80 U/L จะมีสาเหตุจากโรคตับคั่งไขมันร้อยละ 71 และโรคตับอื่น ๆ ร้อยละ 14 นอกจากนี้ยังพบว่า เด็กที่มี ALT ≥ 80 U/L จะตรวจพบ NASH หรือ advanced fibrosis มากกว่าเด็กที่มีค่า ALT < 80 U/L อย่างมีนัยสำคัญ²⁴

คำถามที่ 3 ควรใช้อัลตราซาวนด์ (ultrasound) เป็นการตรวจลำดับแรกในการคัดกรองโรคตับคั่งไขมันในเด็กกลุ่มเสี่ยงหรือไม่

คำแนะนำ	ไม่ควรตรวจอัลตราซาวนด์เป็นลำดับแรกในการคัดกรองโรคตับคั่งไขมันในเด็กกลุ่มเสี่ยงเนื่องจากมีข้อจำกัดในการตรวจพบไขมันสะสมในตับที่มีปริมาณน้อย
คุณภาพหลักฐาน	ต่ำ
มติที่ประชุมต่อคำแนะนำ	เห็นด้วยอย่างยิ่ง (29.4%) เห็นด้วย (52.9%) ไม่เห็นด้วย (11.8%) ไม่แสดงความเห็น (5.9%)
การให้นำหนักคำแนะนำ	แนะนำอย่างมีเงื่อนไข



คำอธิบาย

การใช้อัลตราซาวนด์สามารถตรวจพบไขมันสะสมในตับได้โดยพบลักษณะเนื้อตับขาวกว่าปกติ (liver brightness/increased echogenicity) เมื่อเทียบกับอวัยวะข้างเคียง เช่น ไต หลอดเลือดดำพอร์ทัล และกระบังลม เป็นต้น ทั้งนี้การศึกษาส่วนใหญ่แนะนำให้ใช้ ultrasonographic steatosis score (USS) ในการตรวจไขมันสะสมในตับ (ตารางที่ 3.1 ภาคผนวกที่ 3) จากการศึกษาของ Runge และคณะ⁶³ พบว่า หากใช้เฉพาะ echogenicity ของเนื้อตับเพียงอย่างเดียวในการประเมินไขมันในตับจะมีความไวร้อยละ 70 และความจำเพาะร้อยละ 46 แต่หากใช้ ultrasonographic steatosis score ที่ ≥ 2 จะมีความไวร้อยละ 61 และความจำเพาะร้อยละ 71 ในการตรวจพบไขมันสะสมในตับ การศึกษาของ Shannon และคณะ⁶⁴ ในเด็กที่เป็นโรคตับคั่งไขมันและได้รับการตรวจจุลพยาธิวิทยาของตับจำนวน 208 ราย พบว่า อัลตราซาวนด์มีความไวในการแยกไขมันสะสมในตับระดับปานกลางถึงมาก ร้อยละ 79.7 (95% CI, 72-86) และความจำเพาะร้อยละ 86.2 (95% CI, 75-93) โดยมีค่า area under the receiver operating characteristic curve (AUROC) เท่ากับ 0.87 อีกทั้งยังพบว่า ultrasonographic steatosis score สัมพันธ์กับปริมาณไขมันที่ประเมินจากการตรวจจุลพยาธิวิทยาของตับ (Spearman coefficient 0.80, 95% CI, 0.71-0.88, $p < 0.001$) แต่ไม่สัมพันธ์กับระดับ ALT และ AST นอกจากนี้จากการศึกษาในเด็กอ้วนจำนวน 121 ราย พบว่าการใช้ค่า ALT ร่วมกับอัลตราซาวนด์ในการวินิจฉัยโรคตับคั่งไขมันมีความแม่นยำ (accuracy) ไม่แตกต่างจากการใช้ ALT เพียงอย่างเดียว⁶⁰ ดังนั้นจึงไม่จำเป็นต้องใช้ ALT ร่วมกับอัลตราซาวนด์ในการคัดกรอง สำหรับข้อจำกัดของการตรวจอัลตราซาวนด์ ได้แก่ ผลลบลวงในกรณีมีปริมาณไขมันในตับน้อยและไม่สามารถประเมินปริมาณไขมันที่สะสมในตับ ความรุนแรงของการอักเสบ (NASH) รวมถึงภาวะพังผืดในตับ



โดยสรุป การตรวจอัลตราซาวนด์มีข้อจำกัดเนื่องจากไม่สามารถตรวจพบไขมันสะสมในตับที่มีปริมาณน้อยจึงไม่แนะนำให้ใช้เป็นการตรวจลำดับแรกในการคัดกรองโรคตับคั่งไขมันในเด็กกลุ่มเสี่ยง แต่แนะนำให้ใช้ในการตรวจหาความผิดปกติอื่น ๆ ของตับและท่อน้ำดีเพื่อการวินิจฉัยแยกโรคในกรณีที่ตรวจพบการทำงานของตับผิดปกติ

คำแนะนำในการตรวจวินิจฉัยโรคตับคั่งไขมันและแยกโรคตับอื่น ๆ ในเด็กกลุ่มเสี่ยงที่มี ALT ผิดปกติ^{1,65}

1 ชักประวัติและตรวจร่างกายโดยละเอียด

1.1. ตรวจหาลักษณะของโรคตับเรื้อรัง (red flags) ได้แก่ อ่อนเพลียเรื้อรัง เลือดออกในทางเดินอาหาร ตัวเหลือง ม้ามโต ตับโต ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการที่ผ่านมาพบเอนไซม์ตับสูงผิดปกตินานต่อเนื่องเกิน 1 ปี เม็ดเลือดขาวต่ำ เกล็ดเลือดต่ำ ค่าบิลิรูบินสูงผิดปกติ และ INR ยาวกว่าปกติ

1.2. เพื่อคัดกรองหาโรคร่วม ได้แก่ โรคอ้วน ความดันเลือดสูง ไขมันในเลือดผิดปกติ โรคเบาหวาน และโรคหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้น

2 การส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการ (ตารางที่ 4)

2.1. ประเมินการทำงานของตับและพิจารณาส่งตรวจเพิ่มเติมเพื่อหาสาเหตุอื่น ๆ ของค่าเอนไซม์ตับผิดปกติหรือทำให้เกิดไขมันสะสมในตับตามความเหมาะสม

- พิจารณาการตรวจลำดับแรก (tier 1) ในเด็กกลุ่มเสี่ยงต่อโรคตับคั่งไขมันที่ตรวจคัดกรองพบ ALT \geq 80 U/L

- พิจารณาการตรวจลำดับถัดไป (tier 2) ในเด็กกลุ่มเสี่ยงที่ติดตาม 3-6 เดือนแล้วพบว่า มี ALT \geq 80 U/L หรือมีอาการ/อาการแสดงของโรคตับ

- ในเด็กกลุ่มเสี่ยงต่อโรคตับคั่งไขมันที่มี red flags ตั้งแต่ต้น ควรพิจารณาตรวจลำดับแรก (tier 1) และตรวจลำดับถัดไป (tier 2) และ/หรือ ส่งปรึกษากุมารแพทย์โรคทางเดินอาหารและตับ

2.2. พิจารณาส่งตรวจเพิ่มเติมเพื่อประเมินโรคร่วมตามความเหมาะสม



ตารางที่ 4 การส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการในเด็กกลุ่มเสี่ยงที่มีระดับ alanine aminotransferase ผิดปกติ

ประเมินการทำงานตับและหาสาเหตุที่ทำให้ค่าเอนไซม์ระดับ ผิดปกติหรือทำให้เกิดไขมันสะสมในตับ	ประเมินโรคร่วม
<p>การตรวจลำดับแรก (tier 1)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Complete blood count • Liver function test • Hepatitis B and C serology • Ultrasonography <p>การตรวจลำดับถัดไป (tier 2)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Total immunoglobulin G level • Autoimmune profiles (ANA, anti-SMA, anti-LKM) • Ceruloplasmin 	<p>แนะนำ</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fasting lipid profile • Fasting serum glucose • HbA1c • Urinalysis (protein, sugar) <p>พิจารณา</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fasting insulin • HOMA-IR (fasting glucose x fasting insulin/22.5) • Vitamin D level

ANA, antinuclear antibody; anti-SMA, anti-smooth muscle antibody; anti-LKM, anti-liver kidney microsomal; HOMA-IR, Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance

การตรวจเพื่อวินิจฉัยโรคตับคั่งไขมัน

การตรวจเพื่อประเมินภาวะตับคั่งไขมัน (hepatic steatosis)

การตรวจลักษณะทางจุลพยาธิวิทยาของตับเป็นวิธีมาตรฐาน (gold standard) ในการประเมิน ปริมาณไขมันและการอักเสบในตับ โดยทั่วไปจะแบ่งระดับความรุนแรงตามจำนวนเซลล์ตับ ที่มีไขมัน⁶⁶ ได้แก่

- Grade 0 (S0, no steatosis): จำนวนเซลล์ตับที่มีไขมันน้อยกว่าร้อยละ 5
- Grade 1 (S1, mild): จำนวนเซลล์ตับที่มีไขมันร้อยละ 5-33
- Grade 2 (S2, moderate): จำนวนเซลล์ตับที่มีไขมันร้อยละ 34-66
- Grade 3 (S3, severe): จำนวนเซลล์ตับที่มีไขมันมากกว่าร้อยละ 66

อย่างไรก็ตาม การตรวจลักษณะทางจุลพยาธิวิทยาของตับเป็นวิธีที่รุกรานและไม่สามารถทำได้ในเวชปฏิบัติทั่วไป จึงมีการใช้วิธีที่ไม่รุกรานในการประเมินภาวะตับคั่งไขมันโดยสามารถทำได้หลายวิธี ได้แก่ อัลตราซาวนด์ การตรวจ transient elastography (TE) with controlled attenuation parameter (CAP) และการตรวจ magnetic resonance imaging (MRI) ซึ่งการตรวจแต่ละวิธีมีความไวและความจำเพาะในการวินิจฉัยต่างกัน (ตารางที่ 3.2 ภาคผนวกที่ 3)



? คำถามที่ 4 การตรวจอัลตราซาวนด์มีประโยชน์ในการวินิจฉัยโรคตับคั่งไขมันในเด็กหรือไม่

คำแนะนำ	การตรวจอัลตราซาวนด์มีประโยชน์ในการวินิจฉัยโรคตับคั่งไขมันในเด็กที่มีความรุนแรงระดับปานกลาง (moderate steatosis, S2) ถึงระดับรุนแรง (severe steatosis, S3)
คุณภาพหลักฐาน	ต่ำ
มติที่ประชุมต่อคำแนะนำ	เห็นด้วยอย่างยิ่ง (17.6%) เห็นด้วย (82.4%)
การให้นำหนักคำแนะนำ	แนะนำอย่างมีเงื่อนไข

คำอธิบาย

การตรวจอัลตราซาวนด์เป็นการตรวจที่ทำได้ง่าย แพร่หลาย และปลอดภัย การศึกษาในเด็กที่เป็นโรคตับคั่งไขมันพบว่า ความรุนแรงของตับคั่งไขมันจาก ultrasonographic steatosis score สัมพันธ์กับลักษณะทางจุลพยาธิวิทยาของตับ⁶⁷ ทั้งนี้มีการศึกษาพบว่า การตรวจพบภาวะตับคั่งไขมันโดยใช้ ultrasonographic steatosis score ที่มีค่า ≥ 2 มีความแม่นยำในการประเมินภาวะตับคั่งไขมันระดับปานกลางถึงรุนแรงเมื่อเปรียบเทียบกับลักษณะทางจุลพยาธิวิทยาของตับ โดยมีความไวร้อยละ 79.7-100 ความจำเพาะร้อยละ 68-86.2 ค่า PPV ร้อยละ 71 ค่า NPV ร้อยละ 100 และ AUROC 0.87 และมีความแม่นยำ ร้อยละ 82^{64,68} อย่างไรก็ตามการตรวจอัลตราซาวนด์มี positive predictive value (PPV) ร้อยละ 47-62 ในการตรวจพบไขมันสะสมในตับ⁶⁹ อีกทั้งยังอาจมีผลลบลวงได้ โดยจากการศึกษาพบว่า ร้อยละ 83 ของเด็กที่ผลการตรวจอัลตราซาวนด์ปกติมีการตรวจพบไขมันสะสมในตับจากการตรวจทางจุลพยาธิวิทยาของตับ และร้อยละ 50 ของเด็กที่พบภาวะตับคั่งไขมันระดับเล็กน้อยจากอัลตราซาวนด์ตรวจพบตับคั่งไขมันระดับปานกลางเมื่อตรวจทางจุลพยาธิวิทยาของตับ⁶⁴

โดยสรุป การตรวจอัลตราซาวนด์โดยใช้ ultrasonographic steatosis score มีประโยชน์ในการวินิจฉัยโรคตับคั่งไขมันที่มีไขมันสะสมในตับระดับปานกลางถึงรุนแรง แต่มีข้อจำกัดในกรณีที่ไขมันสะสมในตับในปริมาณน้อย นอกจากนี้การตรวจอัลตราซาวนด์มีประโยชน์ในการวินิจฉัยแยกโรคตับอื่น ๆ

คำถามที่ 5 การตรวจ transient elastography (TE) with controlled attenuation parameter (CAP) มีประโยชน์ในการวินิจฉัยโรคตับคั่งไขมันในเด็กหรือไม่

คำแนะนำ	Transient elastography (TE) with controlled attenuation parameter (CAP) สามารถใช้ประเมินปริมาณไขมันสะสมในตับในระดับต่าง ๆ จึงแนะนำให้ใช้ในการวินิจฉัยโรคตับคั่งไขมันในเด็ก ในกรณีที่ไม่สามารถตรวจ TE with CAP ได้ สามารถพิจารณาใช้การตรวจอัลตราซาวนด์ในการวินิจฉัยเบื้องต้นได้
คุณภาพหลักฐาน	ต่ำ
มติที่ประชุมต่อคำแนะนำ	เห็นด้วยอย่างยิ่ง (35.3%) เห็นด้วย (58.8%) ไม่เห็นด้วย (5.9%)
การให้นำหนักคำแนะนำ	แนะนำอย่างมีเงื่อนไข

คำอธิบาย

การตรวจ TE with CAP มีประโยชน์ในการประเมินปริมาณไขมันในตับและช่วยในการวินิจฉัยโรคตับคั่งไขมัน จากการศึกษาในวัยรุ่นที่มีตับคั่งไขมันซึ่งวินิจฉัยด้วยผลตรวจทางจุลพยาธิวิทยาของตับพบว่า ค่า CAP ที่มากกว่า 259 เดซิเบล/เมตร (dB/m) สามารถแยกกลุ่มที่มีไขมันในตับในระดับต่าง ๆ (S1-3) กับกลุ่มที่ไม่มีไขมันในตับ (S0) ได้ โดยมีค่า AUROC 0.98 ความไวร้อยละ 94 และความจำเพาะร้อยละ 91⁷⁰ การศึกษาของ Shin และคณะ⁷¹ ซึ่งเปรียบเทียบการวินิจฉัยโรคตับคั่งไขมันในวัยรุ่นด้วย CAP กับ การตรวจ magnetic resonance imaging-proton density fat fraction (MRI-PDFF) พบว่า ค่า CAP ที่มากกว่า 241 dB/m สามารถแยกกลุ่มที่มีไขมันในตับในระดับต่าง ๆ (S1-3) กับกลุ่มที่ไม่มีไขมันในตับ (S0) ได้ดี โดยมีค่า AUROC 0.94 ความไวร้อยละ 98.7 และความจำเพาะร้อยละ 80 แต่มีข้อจำกัดในกลุ่มที่มีดัชนีมวลกาย > 30 กิโลกรัมต่อตารางเมตรซึ่งในกลุ่มนี้ค่า CAP จะไม่สัมพันธ์กับ MRI-PDFF นอกจากนี้ Runge และคณะ⁶³ ได้ศึกษาในวัยรุ่นที่อ้วนรุนแรง (BMI z-score เฉลี่ย 3.37) เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพในการประเมินปริมาณไขมันในตับระหว่าง CAP กับ การตรวจอัลตราซาวนด์โดยใช้ MRI-PDFF เป็นวิธีมาตรฐาน พบว่าการตรวจพบไขมันในตับโดย CAP และอัลตราซาวนด์มีค่า AUROC 0.80 และ 0.68 ตามลำดับ แต่ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p = 0.09) ซึ่งเมื่อใช้ค่า CAP มากกว่า 277 dB/m และ ultrasonographic steatosis score ≥ 2 จะมีความไวร้อยละ 75 และ 61 ส่วนความจำเพาะร้อยละ 75 และ 71 ตามลำดับในการตรวจพบไขมันสะสมในตับในระดับ ≥ S1



โดยสรุป TE with CAP มีประโยชน์ในการวินิจฉัยโรคตับคั่งไขมันในเด็กและสามารถใช้ในการประเมินปริมาณไขมันสะสมในตับในระดับต่าง ๆ (steatosis grading) จากรายงานการศึกษาพบว่าค่า CAP ที่มากกว่า 225-277 dB/m มีความไวและความแม่นยำสูงในการจำแนกระดับความรุนแรงของภาวะตับคั่งไขมัน อีกทั้งยังสัมพันธ์กับลักษณะทางจุลพยาธิวิทยาของตับ⁷² สำหรับค่า CAP ที่แต่ละสถาบันในประเทศไทยใช้เพื่อวินิจฉัยโรคตับคั่งไขมันในเด็กจะใช้ค่าที่มากกว่า 235-248 dB/m

อย่างไรก็ตามการตรวจ TE with CAP ต้องใช้เครื่องมือเฉพาะซึ่งมีราคาแพง และผู้ตรวจต้องมีความชำนาญ จึงอาจไม่สามารถตรวจได้ในทุกโรงพยาบาล ในกรณีที่ไม่สามารถตรวจ TE with CAP ได้ สามารถพิจารณาใช้การตรวจอัลตราซาวนด์ในการวินิจฉัยเบื้องต้นได้ ซึ่งหากตรวจพบตับคั่งไขมัน แนะนำให้ปรับพฤติกรรม (lifestyle modification) ลดน้ำหนักและติดตามอาการนาน 3-6 เดือน ถ้ายังมีระดับ ALT ที่สูงกว่าปกติ ควรพิจารณาส่งต่อกุมารแพทย์โรคทางเดินอาหารและตับเพื่อพิจารณาการตรวจรักษาเพิ่มเติม

? คำถามที่ 6 การตรวจ magnetic resonance imaging (MRI) มีประโยชน์ในการวินิจฉัยโรคตับคั่งไขมันในเด็กหรือไม่

คำแนะนำ	การตรวจ MRI ด้วยเทคนิค magnetic resonance imaging-derived proton density fat fraction (MRI-PDFF) และ multi-frequency magnetic resonance elastography-hepatic fat fraction (mMRE-HFF) สามารถใช้ประเมินปริมาณไขมันสะสมในตับในระดับต่าง ๆ ได้ แต่ยังไม่แนะนำให้ใช้ในเวชปฏิบัติทั่วไป
คุณภาพหลักฐาน	ปานกลาง
มติที่ประชุมต่อคำแนะนำ	เห็นด้วยอย่างยิ่ง (11.8%) เห็นด้วย (70.6%) ไม่เห็นด้วย (17.6%)
การให้นำหนักคำแนะนำ	แนะนำอย่างมีเงื่อนไข

... คำอธิบาย

การตรวจ MRI เพื่อประเมินปริมาณไขมันในตับสามารถทำได้หลายเทคนิค โดยการตรวจด้วยเทคนิค mMRE-HFF รวมไปถึงเทคนิค MRI-PDFF มีประโยชน์ในการประเมินปริมาณไขมันในตับ และสามารถแยกกลุ่มที่มีไขมันในตับในระดับต่าง ๆ กับกลุ่มที่ไม่มีไขมันในตับได้ดี



จากการวิเคราะห์หือภิมานและการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบพบว่า MRI-PDFF มีความไวในการตรวจพบไขมันในตับร้อยละ 83-95 และความจำเพาะร้อยละ 81-92 อีกทั้งยังสามารถแยกกลุ่มที่ไม่มีไขมันในตับ (S0) กับกลุ่มที่มีไขมันในตับ (S1-3) ได้ดี โดยมีความไวร้อยละ 95 ความจำเพาะร้อยละ 92 และ AUROC 0.96 การใช้ MRI-PDFF ในการแยกกลุ่มที่มีไขมันในตับปริมาณน้อย (S1) กับ S2-3 พบว่า มีความไวร้อยละ 74 ความจำเพาะร้อยละ 93 และ AUROC 0.87 สำหรับการแยกกลุ่มที่มีไขมันระดับ S1-2 ออกจาก S3 จะมีความไวร้อยละ 60 ความจำเพาะร้อยละ 90 และ AUROC 0.79⁷²⁻⁷⁷ ในการศึกษาพบว่า การใช้ค่า PDFF 17.5% บ่งชี้ถึง S2-3 และ 23.3% บ่งชี้ถึง S3 จะมีความจำเพาะร้อยละ 93 และ 90 ตามลำดับ⁷⁴ จากการศึกษาของ Hudert และคณะ⁷³ พบว่า ผลการตรวจด้วย mMRE-HFF โดยใช้ค่า cutoff 17% ในการประเมินกลุ่มที่มีไขมันในตับ \geq S2 มีความไวและความจำเพาะร้อยละ 100 นอกจากนี้ mMRE-HFF และ MRI-PDFF ยังสัมพันธ์กับปริมาณไขมันที่พบจากการตรวจทางจุลพยาธิวิทยาของตับอีกด้วย^{73,75}

โดยสรุป การตรวจ MRI ด้วยเทคนิค MRI-PDFF และ mMRE-HFF มีประโยชน์ในการตรวจพบไขมันสะสมในตับ และสามารถประเมินปริมาณไขมันสะสมในตับในระดับต่าง ๆ (steatosis grading) อย่างไรก็ตามการตรวจดังกล่าวยังมีข้อจำกัด ได้แก่ ไม่มีค่ามาตรฐานในเด็ก การศึกษาในเด็กมีค่อนข้างน้อย การตรวจมีค่าใช้จ่ายสูง และทำได้เฉพาะในโรงพยาบาลขนาดใหญ่ จึงไม่แนะนำให้ใช้ในเวชปฏิบัติทั่วไป

การตรวจเพื่อประเมินภาวะพังผืดในตับ (hepatic fibrosis)

การตรวจลักษณะทางจุลพยาธิวิทยาของตับเป็นวิธีมาตรฐาน (gold standard) ในการประเมินภาวะพังผืดในตับ โดยแบ่งความรุนแรงได้หลายระดับ⁶⁶ ได้แก่

1) Stage 0 (F0): ไม่พบพังผืดในตับ

2) Stage 1 (F1)

- Stage 1a: พบพังผืดปริมาณเล็กน้อยบริเวณ zone 3 และ perisinusoidal จากการย้อมด้วย trichrome

- Stage 1b: พบพังผืดปริมาณปานกลางบริเวณ zone 3 และ perisinusoidal

- Stage 1c: พบพังผืดเฉพาะบริเวณ portal/periportal

3) Stage 2 (F2): พบพังผืดบริเวณ perisinusoidal และ portal/periportal

4) Stage 3 (F3): พบ bridging fibrosis

5) Stage 4 (F4): พบภาวะตับแข็ง (cirrhosis)



การตรวจลักษณะทางจุลพยาธิวิทยาของตับเป็นวิธีที่รุกรานและไม่สามารถทำได้ในเวชปฏิบัติทั่วไป จึงมีการใช้วิธีที่ไม่รุกรานในการประเมินภาวะพังผืดในตับโดยสามารถตรวจได้หลายวิธี ได้แก่ การตรวจ transient elastography (TE) และการตรวจ magnetic resonance elastography (MRE) รวมถึงการตรวจอื่น ๆ เช่น ultrasound elastography และการใช้ระบบคะแนนเพื่อประเมินภาวะพังผืดในตับ (hepatic fibrosis scores) ซึ่งการตรวจแต่ละวิธีมีความไวและความจำเพาะในการวินิจฉัยต่างกัน (ตารางที่ 3.3 และ 3.4 ภาคผนวกที่ 3)

คำถามที่ 7 การตรวจ transient elastography (TE) มีประโยชน์ในการวินิจฉัยภาวะพังผืดในตับในเด็กที่เป็นโรคตับคั่งไขมันหรือไม่

คำแนะนำ	TE มีประโยชน์ในการวินิจฉัยภาวะพังผืดในตับ และสามารถแยกระดับความรุนแรงของภาวะพังผืดในตับได้ จึงแนะนำให้ตรวจ TE ในเด็กที่เป็นโรคตับคั่งไขมันที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะพังผืดในตับ
คุณภาพหลักฐาน	ต่ำ
มติที่ประชุมต่อคำแนะนำ	เห็นด้วยอย่างยิ่ง (35.3%) เห็นด้วย (64.7%)
การให้นำหนักคำแนะนำ	แนะนำอย่างมีเงื่อนไข

คำอธิบาย

จากการศึกษาในเด็กที่เป็นโรคตับคั่งไขมันพบว่า TE มีประโยชน์ในการประเมินความรุนแรงของภาวะพังผืดในตับ โดยค่า TE ที่มากกว่า 6.9-8.6 kPa สามารถแยกกลุ่มที่มีภาวะพังผืดระดับ F2 กับกลุ่มที่ไม่มีพังผืดในตับ (F0) ได้ โดยมีค่า AUROC 0.78-1 ความไวร้อยละ 68-100 และความจำเพาะร้อยละ 78-97^{70,76,78,79} นอกจากนี้ TE ยังสัมพันธ์กับผลการตรวจเลือดและ fibrosis scores เช่น AST ($r = 0.52$), ALT ($r = 0.59$), AST to platelet ratio index [(APRI); $r = 0.48$] ภาวะดื้ออินซูลิน (homeostasis model for insulin resistance, HOMA-IR, $r = 0.40$)⁸⁰ รวมไปถึงลักษณะทางจุลพยาธิวิทยาของตับอีกด้วย^{70,78,79,81}

เนื่องจาก TE มีความไว ความจำเพาะ และความแม่นยำค่อนข้างสูงในการวินิจฉัยภาวะพังผืดในตับ และสามารถแยกระดับความรุนแรงของภาวะพังผืดในตับได้ จึงแนะนำให้ใช้ในการวินิจฉัยภาวะพังผืดในตับในเด็กที่เป็นโรคตับคั่งไขมัน โดยค่า TE ที่ใช้ในการวินิจฉัยภาวะพังผืดในตับยังแตกต่างกันในแต่ละสถาบัน โดยสถาบันในประเทศไทยใช้ค่า TE ที่มากกว่า 6-7.2 kPa ในการวินิจฉัยภาวะพังผืดในระดับ \geq F2 (significant fibrosis) โดยแนะนำให้ตรวจในเด็กที่เป็น



โรคตับคั่งไขมันที่เสี่ยงต่อการเกิดภาวะพังผืดในตับ เช่น อ้วนรุนแรง มีภาวะพร่องฮอร์โมนจากต่อมใต้สมอง โรคเบาหวานชนิดที่ 2 ตรวจพบตับโต ม้ามโต มีอาการและอาการแสดงของโรคตับเรื้อรัง หรือมีเกล็ดเลือดต่ำ เป็นต้น

คำถามที่ 8 การตรวจ magnetic resonance elastography (MRE) มีประโยชน์ในการวินิจฉัยภาวะพังผืดในตับในเด็กที่เป็นโรคตับคั่งไขมันหรือไม่

คำแนะนำ	การตรวจด้วย magnetic resonance elastography (MRE) สามารถใช้ประเมินความรุนแรงของภาวะพังผืดในตับ รวมทั้งช่วยแยกกลุ่มที่มีพังผืดระดับ F2 และ F3 ได้ แต่ยังไม่แนะนำให้ใช้ในเวชปฏิบัติทั่วไป
คุณภาพหลักฐาน	ต่ำ
มติที่ประชุมต่อคำแนะนำ	เห็นด้วยอย่างยิ่ง (29.4%) เห็นด้วย (64.7%) ไม่เห็นด้วย (5.9%)
การให้นำหนักคำแนะนำ	แนะนำอย่างมีเงื่อนไข

คำอธิบาย

จากการศึกษาพบว่า MRE สามารถประเมินความรุนแรงของพังผืดในตับโดยเฉพาะในกลุ่มที่มีพังผืดระดับ F2 และกลุ่มที่มีพังผืดระดับ F3 โดยมีความจำเพาะร้อยละ 71.4-93^{73,76,82,83} และ 91-93^{73,76,83} ตามลำดับ อย่างไรก็ตามจากการศึกษาของ Hudert และคณะ⁷³ พบว่าผลการตรวจด้วย multifrequency magnetic resonance elastography (mMRE) ไม่สัมพันธ์กับภาวะพังผืดในตับจากการตรวจทางจุลพยาธิวิทยาของตับ ($r = 0.696$) อีกทั้งความแม่นยำของการตรวจ MRE ยังขึ้นอยู่กับระดับความรุนแรงของพังผืด ซึ่งความแม่นยำจะสูงขึ้นในกลุ่มที่มีพังผืดระดับ F2 และ F3 โดยมีค่า AUROC 0.91 และ 0.90 ตามลำดับ ในขณะที่ความไวของ MRE อยู่ที่ร้อยละ 52.5-74^{73,76,82}

แม้ว่าการตรวจ MRE จะมีความจำเพาะในการประเมินความรุนแรงของภาวะพังผืดในตับ แต่ยังเป็น การตรวจที่มีราคาแพงและไม่สามารถตรวจในโรงพยาบาลทั่วไป อีกทั้งความแม่นยำยังขึ้นอยู่กับระดับความรุนแรงของพังผืด ซึ่งในเด็กที่เป็นโรคตับคั่งไขมันมีเพียงส่วนน้อยที่จะมีภาวะพังผืดในตับระดับ F3 จึงอาจส่งผลให้การวินิจฉัยภาวะพังผืดในตับคลาดเคลื่อนจากความ เป็นจริง^{76,82} ดังนั้นจึงยังไม่แนะนำให้ตรวจ MRE เพื่อวินิจฉัยภาวะพังผืดในตับในเวชปฏิบัติ ทั่วไป



การตรวจอื่น ๆ เพื่อประเมินภาวะพังผืดในตับ

Ultrasound elastography

การตรวจ ultrasound elastography อาจมีประโยชน์ในการประเมินภาวะพังผืดในตับ โดยทำได้หลายเทคนิค เช่น shear wave elastography (SWE), acoustic radiation force impulse (ARFI) และ ultrasonography-time-harmonic elastography (US-THE) เป็นต้น ซึ่งการตรวจแต่ละวิธีมีความไวและความจำเพาะในการวินิจฉัยต่างกัน (ตารางที่ 3.3 ภาคผนวกที่ 3) อย่างไรก็ตามข้อมูลการใช้ ultrasound elastography ในเด็กยังมีน้อยและไม่เพียงพอที่จะแนะนำให้ใช้เป็นเครื่องมือในการประเมินความรุนแรงของพังผืดในตับในเด็กที่เป็นโรคตับคั่งไขมัน

ระบบคะแนนเพื่อประเมินภาวะพังผืดในตับ (hepatic fibrosis scores)

การใช้ระบบคะแนนเพื่อประเมินภาวะพังผืดในตับที่มีการศึกษาในเด็กที่เป็นโรคตับคั่งไขมัน ประกอบด้วย AST/ALT ratio (AAR)^{84,85}, AST to platelet ratio index (APRI)⁸⁴⁻⁸⁸, fibrosis-4 score (FIB-4)⁸⁴⁻⁸⁸, pediatric NAFLD fibrosis index (PNFI)^{84,89}, pediatric NAFLD fibrosis score (PNFS)^{84,89} และ NAFLD fibrosis score (NFS)^{85,86,88} ซึ่งแต่ละระบบคะแนนจะมีวิธีคำนวณและความแม่นยำในการวินิจฉัยภาวะพังผืดในตับที่แตกต่างกัน (ตารางที่ 3.5 และ 3.6 ภาคผนวกที่ 3) จากข้อมูลการศึกษาพบว่า การใช้ระบบคะแนนข้างต้นยังไม่มีความแม่นยำเพียงพอในการประเมินภาวะพังผืดในตับในเด็กที่เป็นโรคตับคั่งไขมัน



การเจาะชิ้นเนื้อตับ (liver biopsy)

การเจาะชิ้นเนื้อตับเพื่อตรวจทางจุลพยาธิวิทยาเป็นวิธีมาตรฐานในการวินิจฉัยโรคตับคั่งไขมัน และสามารถใช้ในการประเมินความรุนแรงของโรคโดยเฉพาะภาวะ NASH และภาวะพังผืดในตับ อย่างไรก็ตามการตรวจดังกล่าวเป็นวิธีที่รุกรานและต้องทำโดยผู้เชี่ยวชาญจึงทำได้ยากในเวชปฏิบัติ ดังนั้นการเจาะชิ้นเนื้อตับจึงควรพิจารณาในบางกรณี รวมทั้งควรอธิบายถึงประโยชน์และภาวะแทรกซ้อนที่อาจเกิดขึ้นกับผู้ป่วยและผู้ปกครองก่อนทำหัตถการ ในเด็กที่เป็นโรคตับคั่งไขมันอาจพิจารณาเจาะชิ้นเนื้อตับในกรณีต่อไปนี้

1. ตรวจร่างกายพบลักษณะของโรคตับเรื้อรังหรือความดันพอร์ทัลสูง
2. ตรวจพบภาวะพังผืดรุนแรงจากการตรวจด้วยวิธีการที่ไม่รุกราน เช่น TE, MRE เป็นต้น
3. มีโรคร่วมที่มีความเสี่ยงสูงต่อภาวะ NASH และ/หรือภาวะพังผืดรุนแรง เช่น โรคเบาหวาน ชนิดที่ 2 หรือภาวะพร่องฮอร์โมนจากต่อมใต้สมอง (panhypopituitarism) เป็นต้น
4. ต้องการวินิจฉัยแยกโรคตับเรื้อรังอื่น ๆ ที่ไม่สามารถแยกได้ด้วยการตรวจที่ไม่รุกราน เช่น โรคตับอักเสบจากภูมิคุ้มกันตนเอง

การรักษาโดยไม่ใช้ยา

(nonpharmacologic treatment)

? คำถามที่ 9 การลดน้ำหนักมีประโยชน์ในการรักษาโรคตับคั่งไขมันในเด็กที่มีภาวะน้ำหนักเกินหรือโรคอ้วนหรือไม่

คำแนะนำ	การลดน้ำหนักมีประโยชน์ในการรักษาโรคตับคั่งไขมันในเด็ก โดยช่วยให้ ALT ลดลง จึงแนะนำให้ใช้ในการรักษาโรคตับคั่งไขมันในเด็กที่มีภาวะน้ำหนักเกินหรือโรคอ้วน
คุณภาพหลักฐาน	ปานกลาง
มติที่ประชุมต่อคำแนะนำ	เห็นด้วยอย่างยิ่ง (94.1%) เห็นด้วย (5.9%)
การให้นำหนักคำแนะนำ	แนะนำอย่างยิ่ง



คำอธิบาย

จากการศึกษาถึงผลของการลดน้ำหนักต่อโรคตับคั่งไขมันในเด็กที่มีภาวะน้ำหนักเกินหรือโรคอ้วนพบว่า น้ำหนักหรือดัชนีมวลกายที่ลดลงมีความสัมพันธ์กับระดับ ALT ที่ลดลง⁹⁰⁻⁹⁵ และลักษณะทางจุลพยาธิวิทยาของตับที่ดีขึ้น^{91,96} อย่างไรก็ตามในปัจจุบันยังมีข้อมูลไม่เพียงพอที่จะสรุปว่า ควรลดน้ำหนักมากเท่าใดจึงจะส่งผลต่อ ALT

การศึกษาของ Nobili และคณะ⁹³ พบว่า น้ำหนักที่ลดลงมากกว่าร้อยละ 20 ของน้ำหนักที่เกินมาตรฐานสัมพันธ์กับระดับเอนไซม์ตับที่ลดลง ($r_0 = 0.260, p = 0.03$) และในเด็กที่น้ำหนักลดมากกว่า 1 กิโลกรัม จะมีการลดลงของ ALT จาก 59.13 ± 4.11 เป็น 30.27 ± 1.46 U/L ($p = 0.001$) นอกจากนี้พบว่าเด็กที่น้ำหนักลดมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 5 มีค่า ALT ลดลงมากกว่ากลุ่มน้ำหนักคงเดิม (-35 ± 33 vs -20 ± 20 U/L, $p < 0.05$)⁹⁴ การศึกษาของ Kumar และคณะ⁹² พบว่า ภายหลังจากติดตามเป็นเวลา 6 เดือน เด็กที่มีค่า ALT กลับมาเป็นปกติ มีดัชนีมวลกายลดลงมากกว่าเด็กที่ยังคงมีค่า ALT ผิดปกติ ($p = 0.002$) สอดคล้องกับการศึกษาของ St-Jules และคณะ⁹⁵ ซึ่งพบว่า เมื่อติดตามเด็กที่มีภาวะน้ำหนักเกินจำนวน 19 ราย เป็นเวลา 1 ปี เด็กที่มีดัชนีมวลกายลดลงจะมี ALT ลดลงเฉลี่ย -45 ± 69 U/L ($p = 0.014$) การศึกษาของ Isoura และคณะ⁹¹ พบความสัมพันธ์ระหว่างน้ำหนักที่ลดลงกับค่า CAP ที่ลดลง ($\text{adjust } R^2 = 0.320, p = 0.04$) และ liver stiffness ที่ลดลง ($r = 0.625, p = 0.01$) นอกจากนี้ การศึกษาของ Nobili และคณะ⁹⁶ ซึ่งติดตามลักษณะทางจุลพยาธิวิทยาของตับในเด็กที่เป็นโรคตับคั่งไขมันที่ 24 เดือนหลังให้การรักษาด้วยการปรับเปลี่ยนพฤติกรรมหรือให้ยาต้านอนุมูลอิสระ (วิตามินซีและอี) พบว่า มีไขมันสะสมในตับ การอักเสบ และ NAFLD activity score ลดลงอย่างมีนัยสำคัญ



? คำถามที่ 10 การปรับเปลี่ยนอาหารมีประโยชน์ในการรักษาโรคตับคั่งไขมันในเด็กหรือไม่

คำแนะนำ	การปรับเปลี่ยนอาหารโดยจำกัดการบริโภคน้ำตาลมีประโยชน์ จึงแนะนำในการรักษาโรคตับคั่งไขมันในเด็ก นอกจากนี้ควรลดพลังงานที่ได้รับในแต่ละวัน เลือกอาหารที่เป็น balanced diet และควรได้รับ micronutrients อย่างเพียงพอ
คุณภาพหลักฐาน	ปานกลาง
มติที่ประชุมต่อคำแนะนำ	เห็นด้วยอย่างยิ่ง (88.2%) เห็นด้วย (11.8%)
การให้นำหนักคำแนะนำ	แนะนำอย่างยิ่ง

คำอธิบาย

การบริโภคน้ำตาลจากอาหารและเครื่องดื่มมีผลต่อการสะสมของไขมันในตับ จากการทบทวนอย่างเป็นระบบโดย Lee และคณะ⁹⁷ พบว่า การบริโภคน้ำตาลฟรุกโตสจากเครื่องดื่มที่มีรสหวาน (sugar-sweetened beverages) เพิ่มจากปกติจะเพิ่มปริมาณไขมันสะสมในตับและมีค่า ALT สูงขึ้นทั้งในเด็กที่น้ำหนักปกติหรืออ้วน ในขณะที่การศึกษาของ Schwimmer และคณะ⁹⁸ ในวัยรุ่นชายที่เป็นโรคตับคั่งไขมันพบว่า การจำกัดปริมาณน้ำตาลในอาหารและเครื่องดื่ม (free sugars) ให้เหลือน้อยกว่าร้อยละ 3 ของปริมาณแคลอรีต่อวันเป็นระยะเวลา 8 สัปดาห์ ช่วยลดปริมาณไขมันที่สะสมในตับและลดค่า ALT ได้อย่างมีนัยสำคัญ นอกจากนี้จากการศึกษาในวัยรุ่นชายที่อ้วนพบว่า การลดการบริโภคน้ำตาลช่วยลดการสะสมของไขมันในตับและลดค่า ALT ได้⁹⁹ นอกจากนี้ยังมีการศึกษาในเด็กอ้วนพบว่า เมื่อลดปริมาณการบริโภคน้ำเชื่อมฟรุกโตส (fructose corn syrup) จากมากกว่า 70 กรัมต่อวัน เหลือน้อยกว่า 20 กรัมต่อวัน เป็นเวลา 6 สัปดาห์ จะช่วยลดการสะสมของไขมันในตับและลดระดับไตรกลีเซอไรด์ได้อย่างมีนัยสำคัญ¹⁰⁰

การควบคุมอาหารโดยลดพลังงานโดยรวมที่ได้รับในแต่ละวันมีส่วนสำคัญในการลดน้ำหนักในเด็กที่เป็นโรคตับคั่งไขมันที่มีภาวะน้ำหนักเกินหรือโรคอ้วนซึ่งส่งผลดีต่อการรักษา¹⁰¹ สำหรับผลของการปรับเปลี่ยนรูปแบบการกินอาหาร ไม่ว่าจะเป็นการกินอาหารชนิดคีโต (ketogenic diet) การกินอาหารแบบ intermittent fasting อาหารไขมันต่ำ หรืออาหารที่มี low glycemic index นั้น จากการศึกษาในปัจจุบันยังไม่มีหลักฐานเพียงพอที่จะสนับสนุนประโยชน์ของการปรับเปลี่ยนรูปแบบการกินอาหารในการรักษาโรคตับคั่งไขมันในเด็ก



คณะกรรมการฯ มีความเห็นว่า ในเด็กอ้วนหรือเด็กที่เป็นโรคตับคั่งไขมันควรจำกัดการบริโภคน้ำตาลในอาหารและเครื่องดื่ม ซึ่งจะช่วยลดการสะสมของไขมันในตับและทำให้ค่า ALT ลดลงได้ อีกทั้งควรควบคุมอาหารโดยลดพลังงานที่ได้รับในแต่ละวันซึ่งจะช่วยในการลดน้ำหนัก ทั้งนี้ควรเลือกอาหารที่เป็น balanced diet และควรได้รับ micronutrients อย่างเพียงพอต่อความต้องการตามปริมาณสารอาหารอ้างอิงที่ควรได้รับประจำวัน

คำถามที่ 11 การปรับเปลี่ยนกิจกรรมทางกาย (physical activity) มีประโยชน์ในการรักษาโรคตับคั่งไขมันในเด็กที่มีภาวะน้ำหนักเกินหรือโรคอ้วนหรือไม่

คำแนะนำ	แนะนำให้ในเด็กที่เป็นโรคตับคั่งไขมันที่มีภาวะน้ำหนักเกินหรือโรคอ้วน ออกกำลังกาย เพิ่มกิจกรรมทางกาย และลดเวลาที่มีพฤติกรรมเนือยนิ่ง (sedentary time) เนื่องจากมีประโยชน์ในการช่วยลดระดับ ALT และปริมาณไขมันที่สะสมในตับ
คุณภาพหลักฐาน	ปานกลาง
มติที่ประชุมต่อคำแนะนำ	เห็นด้วยอย่างยิ่ง (52.9%) เห็นด้วย (41.2%) ไม่เห็นด้วย (5.9%)
การให้นำหนักคำแนะนำ	แนะนำอย่างมีเงื่อนไข

คำอธิบาย

การศึกษาถึงผลของการออกกำลังกายต่อโรคตับคั่งไขมันในเด็กยังมีไม่มากนัก และส่วนใหญ่ไม่มีการยืนยันด้วยการตรวจทางจุลพยาธิวิทยาของตับ ในผู้ใหญ่มีคำแนะนำให้ออกกำลังกายในระดับปานกลาง 3-4 ครั้งต่อสัปดาห์ โดยควรมีอัตราการเต้นของหัวใจอย่างน้อยร้อยละ 60-75 ของค่าสูงสุดตามอายุ¹⁰² จากการศึกษาของ Lee และคณะ^{103,104} ในวัยรุ่นชายและหญิงอายุ 12-18 ปี ที่มีโรคตับคั่งไขมันและอ้วน พบว่ากลุ่มที่ออกกำลังกายแบบแอโรบิก (aerobic exercise) และกลุ่มที่ออกกำลังกายด้วยแรงต้าน (resistance exercise) นานครั้งละ 60 นาที จำนวน 3 ครั้งต่อสัปดาห์ เป็นเวลา 3 เดือน มีปริมาณไขมันที่สะสมในตับจากการตรวจด้วย MRI ลดลงเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้ออกกำลังกาย (ร้อยละ -1.9 ± 1.0 , -2.0 ± 1.0 และ 0.9 ± 0.7 , $p = 0.042$ ตามลำดับ) อีกทั้งยังลด visceral fat ได้อย่างมีนัยสำคัญอีกด้วย (ร้อยละ -0.1 ± 0.04 , -0.2 ± 0.04 และ 0.2 ± 0.1 , $p < 0.0001$ ตามลำดับ) ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Wang และคณะ¹⁰⁵ ในวัยรุ่นจีนอายุ 10-17 ปี ที่มีโรคตับคั่งไขมันและอ้วนพบว่า กลุ่มที่ออกกำลังกายแบบแอโรบิก 3 ชั่วโมงต่อวันเป็นเวลา 1 เดือน มีค่า ALT ลดลงอย่างมีนัยสำคัญสำหรับการออกกำลังกายแบบ high-intensity interval training (HIIT) นั้น มีการศึกษาของ



Iraji และคณะ¹⁰⁶ ในวัยรุ่นชายอายุ 10-15 ปี ที่มีโรคตับคั่งไขมันและอ้วน โดยให้ออกกำลังกายแบบ HIIT ครั้งละ 40 นาทีจำนวน 3 ครั้งต่อสัปดาห์ หรือออกกำลังกายแบบแอโรบิก ครั้งละ 60 นาที จำนวน 3 ครั้งต่อสัปดาห์ เป็นเวลา 2 เดือน พบว่าการออกกำลังกายทั้ง 2 แบบทำให้น้ำหนัก ค่า ALT และปริมาณไขมันสะสมในตับจากการตรวจอัลตราซาวด์ลดลงเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้ออกกำลังกาย อีกทั้งการออกกำลังกายทั้ง 2 แบบมีประสิทธิภาพใกล้เคียงกัน ทั้งนี้การทบทวนอย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์อภิมานพบว่า การออกกำลังกายทำให้ภาวะตับคั่งไขมันดีขึ้น แต่ข้อมูลในปัจจุบันยังไม่เพียงพอที่ระบุว่า การออกกำลังกายชนิดใดมีประสิทธิภาพสูงสุดในการลดค่า ALT หรือลดปริมาณไขมันที่สะสมในตับ^{101,107-110}

พฤติกรรมเนือยนิ่ง (sedentary behavior) หมายถึง พฤติกรรมที่มีการใช้พลังงาน ≤ 1.5 metabolic equivalent task (MET) ในขณะตื่น ส่วนใหญ่เป็นการนอนหรือนั่งอยู่นิ่ง ๆ เช่น การนั่งดูโทรทัศน์ นั่งเล่นวิดีโอเกมส์ นั่งเล่นคอมพิวเตอร์หรือโทรศัพท์มือถือ นั่งเรียน นั่งรถโดยสาร เป็นต้น¹¹¹ ในปี ค.ศ. 2019 องค์การอนามัยโลกแนะนำให้เด็กอายุ 2-4 ปี ใช้เวลาหน้าจอ (screen time) น้อยกว่า 1 ชั่วโมง/วัน และทำกิจกรรมทางกาย (physical activity) อย่างน้อย 180 นาที/วัน¹¹² และใน ปี ค.ศ. 2020 มีคำแนะนำให้เด็กอายุ 5-17 ปี ทำกิจกรรมทางกายหรือออกกำลังกายระดับปานกลางถึงหนักอย่างน้อย 60 นาที/วัน และจำกัด sedentary time น้อยกว่า 1-2 ชั่วโมง/วัน หากไม่สามารถทำได้ตามคำแนะนำควรพยายามทำกิจกรรมทางกายหรือขยับร่างกายมากขึ้น¹¹³ สำหรับในเด็กอ้วนใช้คำแนะนำเช่นเดียวกับคำแนะนำในเด็กทั่วไป^{1,114,115} สำหรับในเด็กที่เป็นโรคตับคั่งไขมันนั้นมีการศึกษาของ Julian และคณะ⁴⁴ พบว่าเด็กที่เป็นโรคตับคั่งไขมันที่อ้วนและมีการเคลื่อนไหวน้อย รวมถึงมี sedentary time มาก จะมีค่า ALT และปริมาณไขมันสะสมในตับสูงกว่ากลุ่มที่มี sedentary time น้อยหรือมีกิจกรรมทางกายระดับปานกลางถึงหนักอย่างมีนัยสำคัญ อีกทั้งยังพบว่าการที่มี sedentary time น้อยจะช่วยลดการสะสมของไขมันในตับได้แม้ว่าจะไม่ได้ออกกำลังกายอย่างสม่ำเสมอ

คณะกรรมการฯ แนะนำให้เด็กอ้วนที่เป็นโรคตับคั่งไขมันเพิ่มกิจกรรมทางกาย ลดเวลาที่มีพฤติกรรมเนือยนิ่ง และออกกำลังกายอย่างสม่ำเสมอ โดยในเด็กอายุตั้งแต่ 10 ปี ขึ้นไปอาจพิจารณาเลือกการออกกำลังกายแบบแอโรบิก ออกกำลังกายด้วยแรงต้าน หรือ HIIT



การรักษาด้วยยา (pharmacologic treatment)

ยาและผลิตภัณฑ์เสริมอาหารที่มีการศึกษาในโรคตับคั่งไขมันในเด็ก ประกอบด้วย metformin วิตามินอี วิตามินดี กรดไขมันโอเมกา 3 (omega-3) และโพรไบโอติกส์ (probiotics) สำหรับยากลุ่มอื่น ๆ ยังไม่มีข้อมูลการศึกษาในเด็ก อย่างไรก็ตามในปัจจุบันยังไม่มียาหรือผลิตภัณฑ์เสริมอาหารที่มีหลักฐานว่า มีประสิทธิภาพในการรักษาโรคตับคั่งไขมันในเด็กอย่างชัดเจน

คำถามที่ 12 Metformin มีประโยชน์ในการรักษาโรคตับคั่งไขมันในเด็กหรือไม่

คำแนะนำ	ไม่แนะนำให้ใช้ metformin ในการรักษาโรคตับคั่งไขมันในเด็กทุกราย แต่แนะนำให้ใช้ในเด็กที่เป็นโรคตับคั่งไขมันร่วมกับมีภาวะดื้ออินซูลิน ภาวะก่อนเบาหวาน หรือโรคเบาหวาน
คุณภาพหลักฐาน	สูง
มติที่ประชุมต่อคำแนะนำ	เห็นด้วยอย่างยิ่ง (52.9%) เห็นด้วย (41.2%) ไม่เห็นด้วย (5.9%)
การให้นำหนักคำแนะนำ	แนะนำอย่างมีเงื่อนไข

คำอธิบาย

Metformin เป็นยาที่เพิ่มความไวในการตอบสนองต่ออินซูลิน (insulin sensitizer)^{116,117} มีกลไกยับยั้งการดูดซึมกลูโคสที่ลำไส้และลดการผลิตกลูโคสที่ตับ¹¹⁷ ผลการศึกษาโดยรวมพบว่า metformin ไม่มีประสิทธิภาพในการรักษาโรคตับคั่งไขมันในเด็กเมื่อเทียบกับยาหลอก ทั้งนี้ การศึกษาส่วนใหญ่ทำในเด็กที่เป็นโรคตับคั่งไขมันซึ่งไม่มีโรคเบาหวานร่วมด้วย

การศึกษาของ Lavine และคณะ¹¹⁶ พบว่า เด็กที่เป็นโรคตับคั่งไขมันที่ได้รับการรักษาด้วย metformin ขนาด 1,000 มก./วัน นาน 96 สัปดาห์ มีผลตรวจทางจุลพยาธิวิทยาของตับโดยรวม และ ALT ที่ไม่แตกต่างจากยาหลอก แต่มี hepatocellular ballooning score ดีขึ้น การศึกษาของ Nobili และคณะ¹¹⁸ ได้ศึกษาเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ได้รับยา metformin ขนาด 1,500 มก./วัน กับกลุ่มที่ไม่ได้รับยาเป็นเวลา 24 เดือน โดยทั้งสองกลุ่มได้รับการปรับเปลี่ยนพฤติกรรม (lifestyle modification) พบว่า ทั้งสองกลุ่มมีระดับ ALT และผลตรวจทางจุลพยาธิวิทยาของตับที่ไม่แตกต่างกัน ทั้งนี้จากการศึกษาในประเทศอิหร่านพบว่า การให้ metformin ขนาด 1,000-1,500 มก./วัน ในเด็กอ้วน ช่วยลดไขมันสะสมในตับจากการตรวจอัลตราซาวนด์หลังจากได้รับยาไปเป็นเวลา 2 เดือน แต่ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญเมื่อตรวจอัลตราซาวนด์ที่



4 เดือน¹¹⁹ อย่างไรก็ตามมีบางการศึกษาที่พบว่า metformin มีผลต่อการลดน้ำหนัก visceral fat และระดับอินซูลินในเลือดของวัยรุ่นที่อ้วน แต่มีอัตราการหายจากโรคตับคั่งไขมันที่ใกล้เคียงกับยาหลอกเมื่อประเมินด้วยอัลตราซาวนด์¹¹⁷ สำหรับการศึกษาในเด็กอ้วนที่มีภาวะดื้ออินซูลินพบว่า การให้ metformin 850 มก. วันละ 2 ครั้ง เป็นระยะเวลา 6 เดือน ทำให้ระดับ fasting insulin, ALT และไขมันที่สะสมในตับจากการตรวจอัลตราซาวนด์ดีขึ้นเมื่อเทียบกับยาหลอก¹²⁰

จากข้อมูลข้างต้นพบว่า ยังไม่มีหลักฐานที่ชัดเจนในด้านประโยชน์ของ metformin ในการรักษาโรคตับคั่งไขมันในเด็กที่ไม่มีโรคเบาหวานร่วมด้วย จึงไม่แนะนำให้ใช้ metformin ในการรักษาโรคตับคั่งไขมันในเด็กทุกราย แต่สามารถพิจารณาใช้ในเด็กที่เป็นโรคตับคั่งไขมันร่วมกับภาวะดื้ออินซูลิน ภาวะก่อนเบาหวานหรือโรคเบาหวาน ซึ่งควรปรึกษากุมารแพทย์โรคต่อมไร้ท่อฯ ในการให้การรักษา

คำถามที่ 13 วิตามินอีมีประโยชน์ในการรักษาโรคตับคั่งไขมันในเด็กหรือไม่

คำแนะนำ	วิตามินอี อาจมีประโยชน์ในการรักษาเด็กที่ได้รับการวินิจฉัย NASH จากการตรวจชิ้นเนื้อตับ โดยแนะนำในเด็กอายุ 8 ปี ขึ้นไป ทั้งนี้ในทางปฏิบัติการตรวจชิ้นเนื้อตับเป็นหัตถการที่รุกรานจึงอาจพิจารณาให้วิตามินอีในเด็กที่มีค่า ALT และ/หรือ AST สูงกว่า 5 เท่าของค่าปกติต่อเนื่องนานมากกว่า 6 เดือน
คุณภาพหลักฐาน	ปานกลาง
มติที่ประชุมต่อคำแนะนำ	เห็นด้วยอย่างยิ่ง (52.9%) เห็นด้วย (41.2%) ไม่เห็นด้วย (5.9%)
การให้นำหนักคำแนะนำ	แนะนำอย่างมีเงื่อนไข

คำอธิบาย

วิตามินอีมีผลในการต้านอนุมูลอิสระ (anti-oxidant) ซึ่งสารดังกล่าวทำให้เกิดการบาดเจ็บของเซลล์ตับ กลไกการออกฤทธิ์เกิดจากการปล่อยไฮโดรเจนไอออนจาก hydroxyl group บนโครงสร้างของวิตามินอีเพื่อไป neutralize อนุมูลอิสระ (free oxygen radicals) ทำให้มีอนุมูลอิสระลดลง การศึกษาของ Lavine และคณะ¹¹⁶ ซึ่งศึกษาการใช้วิตามินอี metformin และยาหลอกในเด็กที่ได้รับการวินิจฉัยโรคตับคั่งไขมันจากการตรวจทางจุลพยาธิวิทยาของตับ 173 ราย พบว่าเด็กที่ได้รับวิตามินอีขนาด 800 IU ต่อวัน เป็นระยะเวลา 96 สัปดาห์ มีอัตราการหายจาก NASH มากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ (ร้อยละ 58 เทียบกับร้อยละ 28, p=0.006) อีกทั้งยังพบว่า NAFLD activity score (NAS) และ hepatocyte ballooning



จากการตรวจทางจุลพยาธิวิทยาของตับดีขึ้น แต่ไม่มีผลต่อการลดลงของ ALT รายงานการวิเคราะห์ห่อภิมาณโดย Lin และคณะ¹²¹ ซึ่งรวบรวมการศึกษาแบบ RCT ที่ใช้วิตามินอีในการรักษาโรคตับคั่งไขมันในเด็ก โดยให้วิตามินอีในขนาด 150-900 IU ต่อวัน เป็นระยะเวลาตั้งแต่ 1-24 เดือน (การศึกษาส่วนใหญ่ใช้ขนาด 600-900 IU ต่อวัน เป็นระยะเวลา 6-12 เดือน) พบว่าวิตามินอีไม่มีผลต่อการลดลงของ ALT, AST และ gamma-glutamyl transferase (GGT) แต่อาจส่งผลให้มี NAFLD activity score จากการตรวจทางจุลพยาธิวิทยาของตับดีขึ้น อย่างไรก็ตามการศึกษาดังกล่าวมีจำนวนผู้ที่เข้าร่วมการศึกษาน้อย ขนาดของวิตามินอี และระยะเวลาที่ใช้ในการศึกษายังมีความหลากหลายจึงทำให้คุณภาพของหลักฐานยังไม่ดีพอ ทั้งนี้ในเวชปฏิบัติทั่วไปอาจไม่สามารถยืนยันการวินิจฉัย NASH ด้วยการตรวจชิ้นเนื้อตับในเด็กที่เป็นโรคตับคั่งไขมันทุกรายก่อนพิจารณาให้การรักษาด้วยวิตามินอี จึงมีการศึกษาถึงการใช้ค่า ALT และ AST ในการทำนายการเกิด NASH พบว่า ค่ามัธยฐานของ ALT ที่ 102 และ AST ที่ 64 U/L มีความสัมพันธ์กับ NASH อย่างมีนัยสำคัญ¹²²

โดยสรุป ในปัจจุบันยังมีข้อมูลค่อนข้างน้อยสำหรับการใช้วิตามินอีในการรักษาโรคตับคั่งไขมันในเด็ก ทั้งด้านขนาดยา ระยะเวลา และประสิทธิภาพในการรักษา แต่เนื่องจากการศึกษาพบว่าลักษณะทางจุลพยาธิวิทยาของตับดีขึ้นหลังการให้วิตามินอี ดังนั้นการให้วิตามินอีอาจมีประโยชน์ในเด็กที่ได้รับการวินิจฉัย NASH จากการตรวจจุลพยาธิวิทยาของตับ โดยขนาดที่แนะนำจากการศึกษาและความเห็นของผู้เชี่ยวชาญคือ 800 IU ต่อวัน แบ่งให้วันละ 2 ครั้ง ในเด็กอายุ 8 ปีขึ้นไป ในกรณีที่ไม่สามารถตรวจชิ้นเนื้อตับได้ คณะกรรมการฯ แนะนำว่า อาจพิจารณาให้วิตามินอีในเด็กโรคตับคั่งไขมันที่มีค่า ALT และ/หรือ AST มากกว่า 5 เท่าของค่าปกติต่อเนื่องเป็นเวลานานมากกว่า 6 เดือน



? คำถามที่ 14 วิตามินดีมีประโยชน์ในการรักษาโรคตับคั่งไขมันในเด็กหรือไม่

คำแนะนำ	ไม่แนะนำให้ใช้วิตามินดีในการรักษาโรคตับคั่งไขมันในเด็กทุกราย แต่วิตามินดีอาจมีประโยชน์ในการรักษาโรคตับคั่งไขมันในเด็กที่มีภาวะพร่องวิตามินดีร่วมด้วย
คุณภาพหลักฐาน	ปานกลาง
มิติที่ประจักษ์ต่อคำแนะนำ	เห็นด้วยอย่างยิ่ง (58.8%) เห็นด้วย (35.3%) ไม่เห็นด้วย (5.9%)
การให้นำหนักคำแนะนำ	แนะนำอย่างมีเงื่อนไข

คำอธิบาย

วิตามินดีเป็นวิตามินที่ละลายในไขมัน โดย vitamin D receptor อาจมีผลต่ออินซึ่งควบคุมการอักเสบ ตลอดจนเมแทบอลิซึมของไขมันและกลูโคสในตับ จากการศึกษาของ El Amrousey และคณะ¹²³ ซึ่งทำการศึกษาแบบ RCT ในเด็กอ้วนที่มีโรคตับคั่งไขมันและมีภาวะพร่องวิตามินดี (ระดับวิตามินดีน้อยกว่า 20 นาโนกรัม/มล.) โดยประเมินผลการรักษาด้วยวิตามิน D3 ขนาด 2,000 IU/วัน นาน 6 เดือน เทียบกับยาหลอกพบว่า เด็กที่ได้รับวิตามินดีมีระดับ AST, ALT ไขมันสะสมในตับ และการอักเสบ (lobular inflammation) ของตับลดลงเมื่อประเมินด้วยการตรวจจุลพยาธิวิทยาของตับ โดยที่ไม่พบผลข้างเคียงจากวิตามินดี นอกจากนี้การศึกษาของ Namakin และคณะ¹²⁴ ซึ่งให้วิตามินดี 50,000 IU/สัปดาห์ เป็นระยะเวลา 12 สัปดาห์ เทียบกับยาหลอกในเด็กที่เป็นโรคตับคั่งไขมันที่มีภาวะน้ำหนักเกินหรืออ้วนร่วมกับมีระดับวิตามินดีต่ำกว่า 30 นาโนกรัม/มล. พบว่า กลุ่มที่ได้รับวิตามินดีมีระดับ ALT และการสะสมของไขมันในตับลดลงจากการตรวจอัลตราซาวนด์ ทั้งนี้ในการศึกษาดังกล่าวไม่มีข้อมูลผลข้างเคียงจากการใช้วิตามินดีขนาดสูงในการรักษา อย่างไรก็ตามในปัจจุบันยังไม่มีข้อมูลเพียงพอที่สนับสนุนการใช้วิตามินดีเพื่อรักษาโรคตับคั่งไขมันในเด็กที่ไม่มีภาวะพร่องวิตามินดี

ดังนั้นคณะกรรมการฯ จึงแนะนำให้ใช้วิตามินดีเป็นการรักษาเสริมในเด็กที่เป็นโรคตับคั่งไขมันที่มีภาวะพร่องวิตามินดีร่วมด้วย โดยใช้ขนาดของวิตามินดีและระยะเวลาการรักษาตามแนวทางการรักษาภาวะขาดวิตามินดีในเด็กทั่วไป (สามารถอ้างอิงจากข้อแนะนำการป้องกันและรักษาภาวะพร่องวิตามินดี ในทารก เด็กและวัยรุ่น โดยสมาคมต่อมไร้ท่อเด็กและวัยรุ่นไทย ปี พ.ศ. 2566)



? คำถามที่ 15 โพรไบโอติกส์มีประโยชน์ในการรักษาโรคตับคั่งไขมันในเด็กหรือไม่

คำแนะนำ	ไม่แนะนำให้ใช้โพรไบโอติกส์ในการรักษาโรคตับคั่งไขมันในเด็ก
คุณภาพหลักฐาน	ปานกลาง
มติที่ประชุมต่อคำแนะนำ	เห็นด้วยอย่างยิ่ง (64.7%) เห็นด้วย (35.3%)
การให้นำหนักคำแนะนำ	แนะนำอย่างมีเงื่อนไข

คำอธิบาย

ในปัจจุบันมีสมมติฐานว่า ภาวะเสียสมดุลของจุลินทรีย์ในลำไส้ (gut dysbiosis) อาจเป็นหนึ่งในปัจจัยที่ส่งผลต่อการเกิดโรคตับคั่งไขมัน จากการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบของ Gkiourtzis และคณะ¹²⁵ พบว่า การให้โพรไบโอติกส์อย่างน้อย 8 สัปดาห์ ในเด็กที่เป็นโรคตับคั่งไขมันทำให้ระดับ AST, ALT และการสะสมของไขมันในตับจากการตรวจอัลตราซาวนด์ดีขึ้น โดยมีการใช้สายพันธุ์ของโพรไบโอติกส์ค่อนข้างหลากหลายในแต่ละการศึกษา ได้แก่

- *Streptococcus thermophilus*, *Bifidobacterium breve*, *Bifidobacterium infantis*, *Bifidobacterium longum*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus paracasei* และ *L. delbrueckii* subsp. *Bulgaricus*
- *Lactobacillus rhamnosus* strain GG
- *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium lactis*, *Bifidobacterium bifidum* และ *Lactobacillus rhamnosus*

สำหรับการศึกษาการใช้ซินไบโอติกส์ (synbiotics) ในวัยรุ่นไทยที่เป็นโรคตับคั่งไขมัน โดยใช้อินูลิน (inulin) ร่วมกับ *Lactobacillus acidophilus* และ *Bifidobacterium lactis* เปรียบเทียบกับยาหลอก เป็นระยะเวลา 16 สัปดาห์ ผลการศึกษาพบว่า การให้ซินไบโอติกส์ไม่มีผลต่อ BMI z-score, ALT, liver stiffness และการสะสมของไขมันในตับเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอก¹²⁶

อย่างไรก็ตามการศึกษาเกี่ยวกับการใช้โพรไบโอติกส์ในการรักษาโรคตับคั่งไขมันในเด็กยังมีน้อยและส่วนใหญ่ไม่มีข้อมูลเกี่ยวกับการเปลี่ยนแปลงทางจุลพยาธิวิทยาของตับ ดังนั้นคณะกรรมการฯ จึงสรุปว่า ในปัจจุบันยังไม่มีหลักฐานเพียงพอที่จะสนับสนุนการใช้โพรไบโอติกส์ในการรักษาโรคตับคั่งไขมันในเด็ก



? คำถามที่ 16 กรดไขมันโอเมกา 3 มีประโยชน์ในการรักษาโรคตับคั่งไขมันในเด็กหรือไม่

คำแนะนำ	ไม่แนะนำให้ใช้กรดไขมันโอเมกา 3 ในการรักษาโรคตับคั่งไขมันในเด็ก
คุณภาพหลักฐาน	ปานกลาง
มติที่ประชุมต่อคำแนะนำ	เห็นด้วยอย่างยิ่ง (64.7%) เห็นด้วย (29.4%) ไม่เห็นด้วย (5.9%)
การให้น้ำหนักคำแนะนำ	แนะนำอย่างมีเงื่อนไข

คำอธิบาย

กรดไขมันโอเมกา 3 มีผลต่อเมแทบอลิซึมของไขมันในตับโดยลดการสะสมของไตรกลีเซอไรด์ในตับ นอกจากนี้ยังช่วยลดการอักเสบของเนื้อเยื่อไขมันและเซลล์ตับอีกด้วย¹²⁷ การทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์อภิมานโดย Dionysopoulos และคณะ¹²⁸ ในเด็กที่เป็นโรคตับคั่งไขมันจำนวน 378 ราย จาก 6 การศึกษา โดยมี 4 การศึกษาที่ใช้กรดไขมันโอเมกา 3 เป็นการรักษาเดี่ยวในขนาด 250-1,000 มก./วัน เป็นเวลา 24 สัปดาห์-24 เดือน และ 2 การศึกษาที่ใช้กรดไขมันโอเมกา 3 ร่วมกับวิตามินดี นาน 24 สัปดาห์ หรือร่วมกับวิตามินอีและโคลีน นาน 12 เดือน ผลการศึกษาพบว่า กรดไขมันโอเมกา 3 ทำให้ระดับ AST และ ALT ลดลงอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับยาหลอก (-4.72 U/L; 95% CI, -8.09 ถึง -1.36, $p = 0.006$ และ -11.34 U/L; 95% CI, -15.61 ถึง -7.07, $p < 0.01$ ตามลำดับ) อีกทั้งยังลดไขมันสะสมในตับจากการตรวจด้วยอัลตราซาวนด์อีกด้วย (OR 0.31; 95% CI, 0.16-0.62, $p = 0.001$) ส่วนประโยชน์ของการให้วิตามินดี วิตามินอี และโคลีนร่วมกับกรดไขมันโอเมกา 3 ยังไม่ชัดเจน

การใช้กรดไขมันโอเมกา 3 ในการรักษาโรคตับคั่งไขมันในเด็ก อาจมีประโยชน์ในการลดระดับเอนไซม์ตับ (AST และ ALT) และการสะสมของไขมันในตับจากการตรวจด้วยอัลตราซาวนด์ อย่างไรก็ตามยังไม่มีข้อมูลเกี่ยวกับการเปลี่ยนแปลงของจุลพยาธิวิทยาของตับ อีกทั้งยังไม่มีความชัดเจนเพียงพอว่า กรดไขมันโอเมกา 3 มีประโยชน์ในการรักษาโรคตับคั่งไขมันในเด็กอย่างมีนัยสำคัญ จึงไม่แนะนำให้ใช้ในการรักษา



การติดตามอาการ และการพิจารณาส่งต่อผู้เชี่ยวชาญ



การตรวจติดตามหลังจากวินิจฉัยโรคตับคั่งไขมัน

- 1** ควรติดตามเพื่อประเมินความรุนแรงและการดำเนินของโรคตับคั่งไขมันทุก 3-6 เดือน ทั้งนี้หากมีความผิดปกติอาจพิจารณานัดถี่ขึ้น โดยในแต่ละครั้งควรตรวจดังต่อไปนี้
 - ตรวจ anthropometry ได้แก่ น้ำหนัก ความสูง ดัชนีมวลกาย และรอบเอว
 - วัดความดันเลือด
 - ตรวจทางห้องปฏิบัติการ ได้แก่ ALT, AST และ GGT (ถ้าตรวจได้)
- 2** ในเด็กอ้วนและต้องปรับเปลี่ยนพฤติกรรม ควรนัดติดตามอาการบ่อยขึ้นเพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการลดน้ำหนัก
- 3** ควรตรวจเพื่อหาโรคร่วมปีละ 1 ครั้ง ได้แก่ fasting glucose, insulin, HbA1C และ lipid profile

คำแนะนำในการปฏิบัติตัวสำหรับเด็กที่เป็นโรคตับคั่งไขมัน

- 1** ควรแนะนำเกี่ยวกับความเสี่ยงของการดื่มแอลกอฮอล์ที่ส่งผลทำให้การดำเนินโรคของตับแย่ลง
- 2** ควรแนะนำให้หลีกเลี่ยงการสูบบุหรี่ในวัยรุ่นและแนะนำครอบครัวให้เข้าใจถึงความเสี่ยงของเด็กที่อาจได้รับควันบุหรี่จากคนในครอบครัว เนื่องจากการได้รับควันบุหรี่สัมพันธ์กับการสะสมของไขมันในตับ
- 3** หากมีความจำเป็นที่ต้องใช้ยาที่มีผลข้างเคียงต่อตับ ควรตรวจการทำงานของตับก่อนการใช้ยา
- 4** ควรได้รับวัคซีนป้องกันโรคไวรัสตับอักเสบบีและบี



คำแนะนำสำหรับการดูแลภาวะแทรกซ้อน/โรคร่วมของเด็กที่เป็นโรคตับคั่งไขมัน

- 1** เด็กที่เป็นโรคตับคั่งไขมันทุกรายควรตรวจคัดกรองหาโรคร่วม ได้แก่ ความดันเลือดสูง ไขมันในเลือดผิดปกติ โรคเบาหวาน ในการวินิจฉัยครั้งแรก และทำต่อเนื่องเป็นประจำทุกปี (หรือพิจารณาตรวจเร็วขึ้นหากสงสัยว่าอาจเกิดโรคร่วมดังกล่าว)
- 2** เด็กที่เป็นโรคตับคั่งไขมันควรได้รับการซักประวัติและตรวจร่างกายเกี่ยวกับโรคหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้น เช่น การนอนกรน หายใจแรงขณะหลับ ง่วงมากผิดปกติในช่วงกลางวัน ต่อมทอนซิลโต คางเล็กหรือสั้น และโครงสร้างใบหน้าผิดปกติ (adenoid facies) เป็นต้น
- 3** ควรเฝ้าระวังและประเมินสภาพจิตใจ (psychosocial issues) ของเด็กที่เป็นโรคตับคั่งไขมัน และพิจารณาส่งตรวจเพิ่มเติมหากพบความผิดปกติ
- 4** รักษาโรคร่วมหรือส่งต่อผู้เชี่ยวชาญเพื่อรักษาโรคร่วมอย่างเหมาะสม

การพิจารณาส่งเด็กที่มีโรคตับคั่งไขมันเพื่อปรึกษากุมารแพทย์โรคทางเดินอาหารและตับ

ควรพิจารณาส่งปรึกษาในกรณีดังต่อไปนี้^{1,65,129}

- 1** กรณีที่สงสัยว่าไขมันที่สะสมในตับอาจมีสาเหตุจากโรคอื่น ได้แก่
 - อายุน้อยกว่า 9 ปีหรือไม่มีภาวะน้ำหนักเกิน/โรคอ้วน เนื่องจากสาเหตุอาจเกิดจากโรคตับเมแทบอลิก เช่น lysosomal storage disease, fatty acid oxidation disorders เป็นต้น
 - ผลตรวจอื่น ๆ บ่งชี้ว่า มีสาเหตุมาจากโรคอื่น เช่น โรควิลสัน โรคตับอักเสบจากภูมิคุ้มกันตนเอง เป็นต้น
- 2** มีอาการหรือตรวจพบลักษณะของโรคตับเรื้อรังที่รุนแรง ได้แก่ อ่อนเพลียเรื้อรัง เลือดออกในทางเดินอาหาร ตัวเหลือง ม้ามโต ตับโต ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการพบเอนไซม์ตับสูงผิดปกติอย่างต่อเนื่องเกิน 1 ปี เม็ดเลือดขาวต่ำ เกล็ดเลือดต่ำ ค่าบิลิรูบินสูงผิดปกติ และ INR ยาวกว่าปกติ
- 3** กรณีที่มีความเสี่ยงที่ทำให้การดำเนินโรคตับคั่งไขมันรุนแรงขึ้นหรือเกิดพังผืด ได้แก่
 - มีกลุ่มโรคเมแทบอลิก เช่น โรคเบาหวานชนิดที่ 2 และ/หรือไขมันในเลือดผิดปกติ
 - มีภาวะพร่องฮอร์โมนจากต่อมใต้สมอง
 - ตรวจพบมีพังผืดในตับจากการตรวจด้วยวิธีไม่รุกราน เช่น transient elastography
- 4** ติดตามอาการหลังจากแนะนำให้ลดน้ำหนัก ออกกำลังกาย ประเมินและให้การรักษาปัจจัยเสี่ยง นานอย่างน้อย 3-6 เดือน แล้วไม่ดีขึ้น



การรักษาโรคอ้วนด้วยวิธีการผ่าตัดเพื่อลดน้ำหนัก (bariatric surgery)



การผ่าตัดโดยการส่องกล้องเพื่อลดขนาดกระเพาะอาหาร (laparoscopic sleeve gastrectomy) เป็นวิธีที่มีประสิทธิภาพในการลดน้ำหนักทั้งในผู้ใหญ่และเด็ก โดยจะลดน้ำหนักลงได้ร้อยละ 20 เมื่อเทียบกับน้ำหนักเดิม การผ่าตัดเพื่อลดน้ำหนักสามารถใช้เป็นการรักษาทางเลือกในเด็กอายุ 10-12 ปี ขึ้นไปที่มียดัชนีมวลกายมากกว่าร้อยละ 120 ของเปอร์เซ็นต์ไทล์ที่ 95 หรือดัชนีมวลกายมากกว่า 35 กิโลกรัมต่อตารางเมตรและมีภาวะตับคั่งไขมันร่วมด้วย^{25,130-132} การศึกษาในวัยรุ่นพบว่า การผ่าตัดช่วยลดปริมาณไขมันที่สะสมในตับลงถึง 4 เท่า และภาวะตับคั่งไขมันดีขึ้นภายใน 6 เดือนหลังผ่าตัด^{133,134} นอกจากนี้จากการศึกษาที่ติดตามผลของการผ่าตัดเพื่อลดน้ำหนักในวัยรุ่นที่อ้วนและได้รับการวินิจฉัยตับคั่งไขมันด้วยการตรวจทางจุลพยาธิวิทยาของตับหลังผ่าตัดที่ 1 ปี พบว่าภาวะ NASH หายกลับเป็นปกติทุกราย และร้อยละ 90 มีความรุนแรงของพังผืดในตับลดลง¹³¹

อย่างไรก็ตามยังไม่แนะนำให้รักษาโรคตับคั่งไขมันในเด็กด้วยการผ่าตัด เนื่องจากยังมีข้อมูลไม่เพียงพอ แต่อาจพิจารณาเฉพาะกลุ่มที่มีข้อบ่งชี้ ได้แก่ วัยรุ่นอายุมากกว่า 12 ปี ที่มีดัชนีมวลกายมากกว่า 35 กิโลกรัมต่อตารางเมตรที่มีโรคร่วมที่รุนแรง เช่น โรคเบาหวานชนิดที่ 2 โรคหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้น มีพังผืดในตับในระดับรุนแรง (advanced fibrosis) หรือมีดัชนีมวลกายมากกว่า 40 กิโลกรัมต่อตารางเมตร²⁵

การดูแลเด็กที่มีโรคตับคั่งไขมันแบบสหสาขาวิชาชีพ

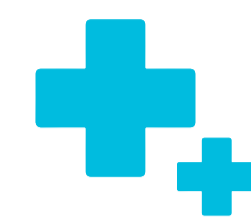


(multidisciplinary approach)¹³⁵

เนื่องจากโรคตับคั่งไขมันเป็นโรคที่มีความซับซ้อนและมีภาวะแทรกซ้อน รวมถึงมีโรคร่วมหลายระบบ ดังนั้นทีมสหสาขาวิชาชีพจึงมีความสำคัญที่ช่วยให้การรักษามีประสิทธิภาพสูงสุด ทีมบุคลากรที่เกี่ยวข้องประกอบด้วย กุมารแพทย์โรคทางเดินอาหารและโรคตับ กุมารแพทย์โรคต่อมไร้ท่อฯ กุมารแพทย์โภชนาการ นักโภชนาบำบัด กุมารแพทย์โรคหัวใจ (หากมีภาวะแทรกซ้อนทางหัวใจและหลอดเลือด) และจิตแพทย์/นักจิตวิทยา



สรุปคำแนะนำในการดูแลรักษา โรคตับคั่งไขมันในเด็ก



*การประเมินคุณภาพหลักฐานและการให้น้ำหนักคำแนะนำมีรายละเอียดในหน้า 6-8

กลุ่มเสี่ยงและการตรวจคัดกรอง

คำแนะนำ	คุณภาพหลักฐาน	น้ำหนักคำแนะนำ
1. แนะนำให้ตรวจคัดกรองโรคตับคั่งไขมันในกลุ่มเสี่ยง ได้แก่ <ul style="list-style-type: none"> เด็กที่เป็นโรคอ้วนทุกคน เด็กที่มีภาวะน้ำหนักเกินร่วมกับปัจจัยเสี่ยงอย่างน้อย 1 อย่าง ได้แก่ อ้วนลงพุง ภาวะดื้ออินซูลิน ภาวะก่อนเบาหวาน โรคเบาหวานชนิดที่ 2 ภาวะหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้นไขมันในเลือดผิดปกติภาวะพร่องฮอร์โมนจากต่อมใต้สมอง polycystic ovary syndrome หรือมีประวัติโรคตับคั่งไขมันในครอบครัว โดยทั่วไปควรเริ่มตรวจคัดกรองเมื่ออายุประมาณ 9-11 ปี แต่อาจพิจารณาตรวจคัดกรองก่อนอายุ 9 ปี หากพบว่าอ้วนรุนแรงหรือมีปัจจัยเสี่ยง	ปานกลาง (B)	แนะนำอย่างมีเงื่อนไข
2. แนะนำให้ตรวจระดับ alanine aminotransferase (ALT) ในการคัดกรองโรคตับคั่งไขมันในเด็กกลุ่มเสี่ยง	ต่ำ (C)	แนะนำอย่างมีเงื่อนไข
3. ไม่ควรตรวจอัลตราซาวนด์เป็นลำดับแรกในการคัดกรองโรคตับคั่งไขมันในเด็กกลุ่มเสี่ยง เนื่องจากมีข้อจำกัดในการตรวจพบไขมันสะสมในตับที่มีปริมาณน้อย	ต่ำ (C)	แนะนำอย่างมีเงื่อนไข

การตรวจเพื่อวินิจฉัยโรคตับคั่งไขมัน

คำแนะนำ	คุณภาพหลักฐาน	น้ำหนักคำแนะนำ
4. การตรวจอัลตราซาวนด์มีประโยชน์ในการวินิจฉัยโรคตับคั่งไขมันในเด็กที่มีความรุนแรงระดับปานกลาง (moderate steatosis, S2) ถึงระดับรุนแรง (severe steatosis, S3)	ต่ำ (C)	แนะนำอย่างมีเงื่อนไข
5. Transient elastography (TE) with controlled attenuation parameter (CAP) สามารถใช้ประเมินปริมาณไขมันสะสมในตับในระดับต่าง ๆ จึงแนะนำให้ใช้ในการวินิจฉัยโรคตับคั่งไขมันในเด็ก ในกรณีที่ไม่สามารถตรวจ TE with CAP ได้ สามารถพิจารณาใช้การตรวจอัลตราซาวนด์ในการวินิจฉัยเบื้องต้นได้	ต่ำ (C)	แนะนำอย่างมีเงื่อนไข
6. การตรวจ MRI ด้วยเทคนิค magnetic resonance imaging-derived proton density fat fraction (MRI-PDFF) และ multi-frequency magnetic resonance elastography-hepatic fat fraction (mMRE-HFF) สามารถใช้ประเมินปริมาณไขมันสะสมในตับในระดับต่าง ๆ ได้ แต่ยังไม่แนะนำให้ใช้ในเวชปฏิบัติทั่วไป	ปานกลาง (B)	แนะนำอย่างมีเงื่อนไข



การตรวจเพื่อวินิจฉัยโรคตับคั่งไขมัน (ต่อ)

คำแนะนำ	คุณภาพหลักฐาน	น้ำหนักคำแนะนำ
7. TE มีประโยชน์ในการวินิจฉัยภาวะพังผืดในตับ และสามารถแยกแยะระดับความรุนแรงของภาวะพังผืดในตับได้ จึงแนะนำให้ตรวจ TE ในเด็กที่เป็นโรคตับคั่งไขมันที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะพังผืดในตับ	ต่ำ (C)	แนะนำอย่างมีเงื่อนไข
8. การตรวจด้วย magnetic resonance elastography (MRE) สามารถใช้ประเมินความรุนแรงของภาวะพังผืดในตับ รวมทั้งช่วยแยกกลุ่มที่มีพังผืดระดับ F2 และ F3 ได้ แต่ยังไม่แนะนำให้ใช้ในเวชปฏิบัติทั่วไป	ต่ำ (C)	แนะนำอย่างมีเงื่อนไข

การรักษาโดยไม่ใช้ยา (nonpharmacologic treatment)

คำแนะนำ	คุณภาพหลักฐาน	น้ำหนักคำแนะนำ
9. การลดน้ำหนักมีประโยชน์ในการรักษาโรคตับคั่งไขมันในเด็ก โดยช่วยให้ ALT ลดลง จึงแนะนำให้ใช้ในการรักษาโรคตับคั่งไขมันในเด็กที่มีภาวะน้ำหนักเกินหรือโรคอ้วน	ปานกลาง (B)	แนะนำอย่างยิ่ง
10. การปรับเปลี่ยนอาหารโดยจำกัดการบริโภคน้ำตาลมีประโยชน์ จึงแนะนำในการรักษาโรคตับคั่งไขมันในเด็ก นอกจากนี้ควรลดพลังงานที่ได้รับในแต่ละวัน เลือกอาหารที่เป็น balanced diet และควรได้รับ micronutrients อย่างเพียงพอ	ปานกลาง (B)	แนะนำอย่างยิ่ง
11. แนะนำให้ในเด็กที่เป็นโรคตับคั่งไขมันที่มีภาวะน้ำหนักเกินหรือโรคอ้วน ออกกำลังกาย เพิ่มกิจกรรมทางกาย และลดเวลาที่มีพฤติกรรมเนือยนิ่ง (sedentary time) เนื่องจากมีประโยชน์ในการช่วยลดระดับ ALT และปริมาณไขมันที่สะสมในตับ	ปานกลาง (B)	แนะนำอย่างมีเงื่อนไข

การรักษาด้วยยา (pharmacologic treatment)

คำแนะนำ	คุณภาพหลักฐาน	น้ำหนักคำแนะนำ
12. ไม่แนะนำให้ใช้ metformin ในการรักษาโรคตับคั่งไขมันในเด็กทุกราย แต่แนะนำให้ใช้ในเด็กที่เป็นโรคตับคั่งไขมันร่วมกับมีภาวะดื้ออินซูลิน ภาวะก่อนเบาหวาน หรือโรคเบาหวาน	สูง (A)	แนะนำอย่างมีเงื่อนไข
13. วิตามินอี อาจมีประโยชน์ในการรักษาเด็กที่ได้รับการวินิจฉัย NASH จากการตรวจชิ้นเนื้อตับ โดยแนะนำในเด็กอายุ 8 ปี ขึ้นไป ทั้งนี้ในทางปฏิบัติ การตรวจชิ้นเนื้อตับเป็นหัตถการที่รุกรานจึงอาจพิจารณาให้วิตามินอีในเด็กที่มีค่า ALT และ/หรือ AST สูงกว่า 5 เท่าของค่าปกติต่อเนื่องนานมากกว่า 6 เดือน	ปานกลาง (B)	แนะนำอย่างมีเงื่อนไข



การรักษาด้วยยา (pharmacologic treatment) ต่อ

คำแนะนำ	คุณภาพหลักฐาน	น้ำหนักคำแนะนำ
14. ไม่แนะนำให้ใช้วิตามินดีในการรักษาโรคตับคั่งไขมันในเด็กทุกราย แต่วิตามินดีอาจมีประโยชน์ในการรักษาโรคตับคั่งไขมันในเด็กที่มีภาวะพร่องวิตามินดีร่วมด้วย	ปานกลาง (B)	แนะนำอย่างมีเงื่อนไข
15. ไม่แนะนำให้ใช้โพรไบโอติกส์ในการรักษาโรคตับคั่งไขมันในเด็ก	ปานกลาง (B)	แนะนำอย่างมีเงื่อนไข
16. ไม่แนะนำให้ใช้กรดไขมันโอเมกา 3 ในการรักษาโรคตับคั่งไขมันในเด็ก	สูง (A)	แนะนำอย่างมีเงื่อนไข

คำแนะนำในการเจาะชิ้นเนื้อตับ (liver biopsy)

17. ในเด็กที่เป็นโรคตับคั่งไขมันอาจพิจารณาเจาะชิ้นเนื้อตับในกรณีต่อไปนี้

- ตรวจร่างกายพบลักษณะของโรคตับเรื้อรังหรือความดันพอร์ทัลสูง
- ตรวจพบภาวะพังผืดรุนแรงจากการตรวจด้วยวิธีที่ไม่รุกราน เช่น TE, MRE เป็นต้น
- มีโรคร่วมที่มีความเสี่ยงสูงต่อภาวะ NASH และ/หรือภาวะพังผืดรุนแรง เช่น โรคเบาหวานชนิดที่ 2 หรือภาวะพร่องฮอร์โมนจากต่อมใต้สมอง (panhypopituitarism) เป็นต้น
- ต้องการวินิจฉัยแยกโรคตับเรื้อรังอื่น ๆ ที่ไม่สามารถแยกได้ด้วยการตรวจที่ไม่รุกราน เช่น โรคตับอักเสบจากภูมิคุ้มกันตนเอง



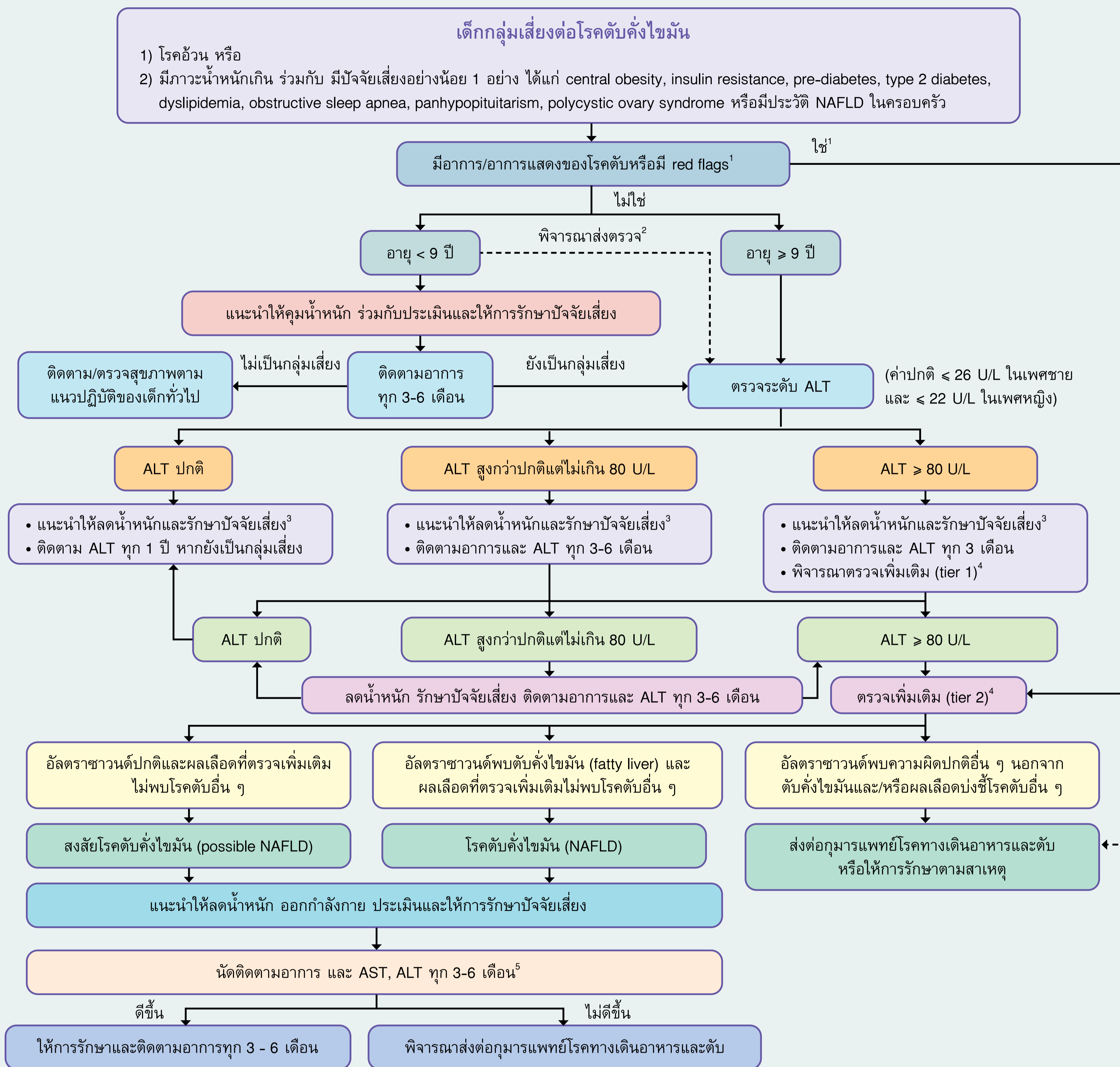
คำแนะนำในการพิจารณาส่งเด็กที่มีโรคตับคั่งไขมันเพื่อปรึกษากุมารแพทย์โรคทางเดินอาหารและตับ

18. ควรพิจารณาส่งปรึกษากุมารแพทย์โรคทางเดินอาหารและตับในกรณีดังต่อไปนี้

- กรณีที่สงสัยว่าไขมันที่สะสมในตับอาจมีสาเหตุจากโรคอื่น ได้แก่
 - 1) อายุน้อยกว่า 9 ปี หรือไม่มีภาวะน้ำหนักเกิน/โรคอ้วน เนื่องจากสาเหตุอาจเกิดจากโรคตับเมแทบอลิก เช่น lysosomal storage disease, fatty acid oxidation disorders เป็นต้น
 - 2) ผลตรวจอื่น ๆ บ่งชี้ว่า มีสาเหตุมาจากโรคอื่น เช่น โรควิลสัน โรคตับอักเสบจากภูมิคุ้มกันตนเอง เป็นต้น
- มีอาการหรือตรวจพบลักษณะของโรคตับเรื้อรังที่รุนแรง ได้แก่ อ่อนเพลียเรื้อรัง เลือดออกในทางเดินอาหาร ตัวเหลือง ม้ามโต ตับโต ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการพบเอนไซม์ตับสูงผิดปกตินานต่อเนื่องเกิน 1 ปี เม็ดเลือดขาวต่ำ เกล็ดเลือดต่ำ ค่าบิลิรูบินสูงผิดปกติ และ INR ยาวกว่าปกติ
- มีความเสี่ยงที่ทำให้การดำเนินโรคตับคั่งไขมันรุนแรงขึ้นหรือเกิดพังผืด ได้แก่
 - 1) มีกลุ่มโรคเมแทบอลิก เช่น โรคเบาหวานชนิดที่ 2 และ/หรือ ไขมันในเลือดผิดปกติ
 - 2) มีภาวะพร่องฮอร์โมนจากต่อมใต้สมอง
 - 3) ตรวจพบพังผืดในตับจากการตรวจด้วยวิธีไม่รุกล้ำ เช่น TE
- ติดตามอาการหลังจากแนะนำให้ลดน้ำหนัก ออกกำลังกาย ประเมินและให้การรักษาปัจจัยเสี่ยง นานอย่างน้อย 3-6 เดือนแล้วไม่ดีขึ้น



แผนภูมิแนวทางการดูแลรักษา โรคตับคั่งไขมัน (NAFLD) ในเด็ก



1. Red flags ของโรคตับเรื้อรัง ได้แก่ อ่อนเพลียเรื้อรัง เลือดออกในทางเดินอาหาร ตัวเหลือง ม้ามโต ตับโต ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการที่ผ่านมาพบเอนไซม์ตับสูงผิดปกติ นานต่อเนื่องเกิน 1 ปี เม็ดเลือดขาวต่ำ เกล็ดเลือดต่ำ ค่าบิลิรูบินสูงผิดปกติ และ INR ยาวกว่าปกติ ซึ่งหากตรวจพบ red flags ควรส่งตรวจเพิ่มเติม (tier 1 และ 2) และ/หรือส่งปรึกษากุมารแพทย์โรคทางเดินอาหารและตับ

2. อาจพิจารณาส่งตรวจ ALT ในเด็กอายุน้อยกว่า 9 ปี ที่มีความเสี่ยงต่อโรคตับคั่งไขมัน เช่น อ้วนรุนแรง มีโรคร่วมที่มีความเสี่ยงสูง (โรคเบาหวานหรือ panhypopituitarism) หรือมีประวัติ NAFLD ในครอบครัว เป็นต้น

3. การประเมินปัจจัยเสี่ยง ได้แก่ วัดความดันเลือด fasting glucose, insulin, HbA1C, lipid profile และให้การรักษาตามความเหมาะสม

4. การส่งตรวจเพิ่มเติมเพื่อวินิจฉัย NAFLD และโรคตับอื่น ๆ ประกอบด้วย การตรวจลำดับแรก (tier 1) ได้แก่ CBC, LFT, hepatitis B and C serology อัลตราซาวด์ และการส่งตรวจลำดับถัดไป (tier 2) ได้แก่ total IgG, ANA, anti-SMA, anti-LKM, ceruloplasmin (พิจารณาตามความเหมาะสมและข้อจำกัดของแต่ละโรงพยาบาล)

5. นัดติดตามอาการโดยตรวจ anthropometry (น้ำหนัก ความสูง ดัชนีมวลกาย และรอบเอว) วัดความดันเลือด ส่งตรวจ ALT, AST และ/หรือ GGT





ภาคผนวกที่ 1

ระบาดวิทยาของโรคตับคั่งไขมันในเด็ก

ผู้วิจัย (ประเทศที่ทำการ ศึกษา/ ปี ค.ศ)	วิธีการวิจัย	กลุ่มประชากร	จำนวน (คน)	การวินิจฉัย โรคตับคั่งไขมัน	ความชุก
เด็กทั่วไปและวัยรุ่น					
Schwimmer JB และคณะ ⁵ (สหรัฐอเมริกา/2006)	การศึกษา จากข้อมูลย้อนหลัง (retrospective review)	เด็กและวัยรุ่น อายุ 2-19 ปี	742	การตรวจ ชิ้นเนื้อตับ (การตรวจศพ)	<ul style="list-style-type: none"> ร้อยละ 13 (อายุ 2-4 ปี พบร้อยละ 0.7 และอายุ 15-19 ปี พบร้อยละ 17.3) เชื้อชาติเอเชียพบร้อยละ 10.2, แอฟริกันอเมริกันพบร้อยละ 1.5, Hispanic พบร้อยละ 11.8 และเด็กผิวขาวพบร้อยละ 8.6 พบในเด็กอ้วนร้อยละ 38
Welsh JA และคณะ ⁹ (สหรัฐอเมริกา/2013)	การศึกษา ภาคตัดขวาง (cross-sectional study)	วัยรุ่น อายุ 12-19 ปี	12,714	ALT	<ul style="list-style-type: none"> ปี ค.ศ. 1988-1994 ความชุก ร้อยละ 3.9 ปี ค.ศ. 2007-2010 ความชุก ร้อยละ 10.7 พบในเด็กชาย ร้อยละ 48.1 และเด็กอ้วน ชาวเม็กซิกันร้อยละ 56 เชื้อชาติเม็กซิกันและเพศชาย พบความชุกเพิ่มขึ้น 2 เท่า เมื่อเทียบกับปี ค.ศ. 1988-1994 และปี ค.ศ. 2007-2010
Rocha R และคณะ ⁷ (บราซิล/2009)	การศึกษาเชิงสังเกต (observational study)	เด็กและวัยรุ่น อายุ 11-18 ปี	1,801	อัลตราซาวนด์ และ/หรือ ALT	<ul style="list-style-type: none"> ร้อยละ 2.3 ส่วนใหญ่เป็นเพศชายและผิวขาว
Lin G และคณะ ⁵⁸ (จีน/2022)	การศึกษาไปข้างหน้า (prospective cohort study)	เด็กและวัยรุ่น อายุ 7-18 ปี	1,309	TE with CAP	<ul style="list-style-type: none"> ร้อยละ 23.83 (เด็กพบร้อยละ 22.73 และวัยรุ่นพบร้อยละ 24.43) พบในเด็กอ้วนร้อยละ 71.68
Rehm JL และคณะ ¹⁴ (สหรัฐอเมริกา/ 2014)	การศึกษา ภาคตัดขวาง (cross-sectional study)	วัยรุ่น เพศหญิง อายุ 11-22 ปี	134	MRI-PDFF	<ul style="list-style-type: none"> ร้อยละ 16 (เด็กน้ำหนักเกิน พบร้อยละ 27 และเด็กน้ำหนัก ปกติพบร้อยละ 3) เชื้อชาติ Hispanic พบความชุก มากกว่าเชื้อชาติอื่น ๆ (OR 4.26; 95% CI, 1.65-11.04; p = 0.003)



ผู้วิจัย (ประเทศที่ทำการ ศึกษา/ ปี ค.ศ)	วิธีการวิจัย	กลุ่มประชากร	จำนวน (คน)	การวินิจฉัย โรคตับคั่งไขมัน	ความชุก
เด็กอ้วน					
Louthan MV และคณะ ⁴ (สหรัฐอเมริกา/2005)	การศึกษาไปข้างหน้า (prospective study)	เด็กอ้วน อายุ 4-18 ปี	181	ALT	<ul style="list-style-type: none"> ร้อยละ 8 พบในเด็กผิวขาวมากกว่าเด็กผิวสี (OR 4.0, p < 0.02)
Xanthakos SA และคณะ ¹⁰ (สหรัฐอเมริกา/2015)	การศึกษาแบบพหุสถาบัน (multicenter cohort study)	วัยรุ่นที่อ้วนและเข้ารับ การผ่าตัด bariatric surgery อายุน้อยกว่า 19 ปี	242	การตรวจ ชิ้นเนื้อตับ	<ul style="list-style-type: none"> ร้อยละ 59 พบมากในเพศหญิง (ร้อยละ 72), ชาวผิวขาว (ร้อยละ 68) และเชื้อชาติอื่นที่ไม่ใช่ Hispanic (ร้อยละ 91) พบ NASH ร้อยละ 10 พบพังผืดในระดับ ≤ 2 ร้อยละ 18 และระดับ 3 ร้อยละ 0.7
Anderson EL และคณะ ³ (ข้อมูลจาก หลายประเทศทั่วโลก/ 2015)	การศึกษาแบบวิเคราะห์ อภิมาน (systematic review and meta-analysis)	เด็กทั่วไป และเด็กอ้วน อายุ 1-19 ปี	47,057	การตรวจ ชิ้นเนื้อตับ หรือ อัลตราซาวนด์ หรือ MRI	ความชุกในเด็กทั่วไปร้อยละ 7.6 และในเด็กอ้วนร้อยละ 34.2
Jimenez-Rivera C และคณะ ⁶ (แคนาดา/2017)	การศึกษาเชิงสังเกต (observational study)	เด็กอ้วน อายุ 8-17 ปี	97	อัลตราซาวนด์	พบไขมันสะสมในระดับน้อย ร้อยละ 38 ระดับปานกลางร้อยละ 20 และระดับรุนแรงร้อยละ 12
Yu EL และคณะ ¹¹ (สหรัฐอเมริกา/2019)	การศึกษา ภาคตัดขวาง (cross-sectional study)	เด็กอ้วน อายุ 9-17 ปี	408	ALT	ความชุกเฉลี่ยร้อยละ 26
Sahota AK และ คณะ ⁸ (สหรัฐอเมริกา/ 2020)	การศึกษาจาก ข้อมูลย้อนหลัง (multicenter retrospective cohort study)	เด็กอ้วน อายุ 9-18 ปี	36,658	การตรวจ ชิ้นเนื้อตับ	อุบัติการณ์เพิ่มขึ้นจาก 36 ต่อ 100,000 คน ในปี ค.ศ. 2009 เป็น 58.2 ต่อ 100,000 คน ในปี ค.ศ. 2018 (เพิ่มขึ้นร้อยละ 62)
เด็กโรคเบาหวาน					
Hudson OD และคณะ ¹³⁶ (สหรัฐอเมริกา/2012)	การศึกษา จากข้อมูลย้อนหลัง (retrospective review)	เด็กโรคเบาหวาน ชนิดที่ 2 อายุเฉลี่ย 13 ปี	57	ALT	<ul style="list-style-type: none"> ร้อยละ 88 ของชาวผิวขาว และร้อยละ 71 ของชาว Hispanic มี ALT สูงกว่าค่าปกติ ร้อยละ 20 ของชาวแอฟริกันอเมริกันมี ALT สูงกว่าค่าปกติ
Parlett L และคณะ ¹⁵ (สหรัฐอเมริกา/2021)	การศึกษาจาก ข้อมูลย้อนหลัง (retrospective review)	เด็กโรคเบาหวาน ชนิดที่ 2 อายุน้อยกว่า 18 ปี	8,074	ไม่ระบุ (ใช้การวินิจฉัย ตามที่ระบุใน ICD-10)	ร้อยละ 0.6 ของเด็กโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ได้รับการวินิจฉัย NASH
Sae-Wong J และ คณะ ¹⁶ (ไทย/2021)	การศึกษา ภาคตัดขวาง (cross-sectional study)	ผู้ป่วยโรคเบา หวานชนิดที่ 1 อายุ 8-30 ปี	50	MRI-PDFF	ร้อยละ 10



ผู้วิจัย (ประเทศที่ทำการ ศึกษา/ ปี ค.ศ)	วิธีการวิจัย	กลุ่มประชากร	จำนวน (คน)	การวินิจฉัย โรคตับคั่งไขมัน	ความชุก
เด็กที่มีความผิดปกติของต่อมไทรอยด์					
Kaltenbach TE และคณะ ¹⁷ (เยอรมัน/2017)	การศึกษาไปข้างหน้า (prospective cross-sectional study)	เด็กน้ำหนักเกิน และเด็กอ้วน ที่มีระดับฮอร์โมน ไทรอยด์ปกติ หรือ subclinical hypothyroidism อายุ 10-19 ปี	332	อัลตราซาวนด์	ร้อยละ 29.8 โดยสัมพันธ์กับค่า thyroid stimulating hormone ที่สูง
Pan YW และคณะ ¹⁸ (ไต้หวัน/2019)	การศึกษา ภาคตัดขวาง (cross-sectional study)	เด็กที่มี ภาวะพร่อง ไทรอยด์ฮอร์โมน แต่กำเนิด ไทรอยด์ฮอร์โมน ต่ำชั่วคราว และกลุ่มปกติ อายุ 6-20 ปี	129	อัลตราซาวนด์	<ul style="list-style-type: none"> ร้อยละ 23.4 ในกลุ่มที่มีภาวะพร่องไทรอยด์ฮอร์โมนแต่กำเนิด ร้อยละ 8.5 ในกลุ่มที่มีไทรอยด์ฮอร์โมนต่ำชั่วคราว ร้อยละ 5.7 ในกลุ่มที่มีไทรอยด์ฮอร์โมนปกติ
Patel R และคณะ ¹⁹ (อินเดีย/2021)	การศึกษาจาก ข้อมูลย้อนหลัง (retrospective study)	เด็กอ้วน อายุ 5-18 ปี	404	ALT และ อัลตราซาวนด์	<ul style="list-style-type: none"> พบ subclinical hypothyroidism ร้อยละ 30.2 ซึ่งสัมพันธ์กับปริมาณไขมันในร่างกายและระดับของ ALT พบ NASH ร้อยละ 33.2 กลุ่มที่มี subclinical hypothyroidism มีความเสี่ยงต่อ NASH เพิ่มขึ้น 1.9 เท่า (พบ NASH ร้อยละ 47.3 ส่วนเด็กที่มีไทรอยด์ฮอร์โมนปกติพบร้อยละ 31.8)
Kang SJ และคณะ ²⁰ (เกาหลี/2021)	การศึกษาภาคตัดขวาง (cross-sectional study)	วัยรุ่นที่มีภาวะพร่องฮอร์โมนจากต่อมไทรอยด์ อายุเฉลี่ย 19.1 ปี	76	TE with CAP และ/หรือ MRI	ร้อยละ 71.1



ผู้วิจัย (ประเทศที่ทำการ ศึกษา/ ปี ค.ศ)	วิธีการวิจัย	กลุ่มประชากร	จำนวน (คน)	การวินิจฉัย โรคตับคั่งไขมัน	ความชุก
กลุ่มอาการดาวน์ (Down syndrome)					
Valentini D และคณะ ²¹ (อิตาลี/2017)	การศึกษาไปข้างหน้า (prospective cohort study)	กลุ่มอาการดาวน์ อายุ 5-18 ปี	280	อัลตราซาวนด์	พบร้อยละ 45 ในกลุ่มที่ไม่อ้วน และร้อยละ 82 ในกลุ่มที่อ้วน

ALT, alanine aminotransferase; MRI, magnetic resonance imaging; MRI-PDFF, magnetic resonance imaging-proton density fat fraction; NASH, nonalcoholic steatohepatitis; OR, odds ratio; CI, confidence interval; TE with CAP, transient elastography with controlled attenuation parameter





ภาคผนวกที่ 2

การวินิจฉัยโรคอ้วน ภาวะน้ำหนักเกิน และอ้วนลงพุง

เกณฑ์การวินิจฉัยภาวะน้ำหนักเกินและโรคอ้วน

ดัชนีมวลกาย (body mass index, BMI) เป็นตัวชี้วัดมาตรฐานที่ใช้เป็นเครื่องมือคัดกรองภาวะน้ำหนักเกินหรือโรคอ้วน โดย BMI คำนวณจากน้ำหนักตัวหน่วยเป็นกิโลกรัมหารด้วยส่วนสูงหน่วยเป็นเมตรยกกำลังสอง และแสดงในหน่วยกิโลกรัมต่อตารางเมตร

$$\text{ดัชนีมวลกาย (BMI)} = \frac{\text{น้ำหนักตัว (กิโลกรัม)}}{\text{ส่วนสูง (เมตร)}^2}$$

การวินิจฉัยโรคอ้วนและภาวะน้ำหนักเกินในเด็กอายุ 2-19 ปี ใช้การประเมินค่าดัชนีมวลกายเทียบกับกราฟมาตรฐานดัชนีมวลกายตามอายุและเพศของ WHO โดยมีเกณฑ์การวินิจฉัยดังแสดงในตารางที่ 2.1 ทั้งนี้ในปัจจุบันยังไม่มีเกณฑ์การวินิจฉัยภาวะน้ำหนักเกินและโรคอ้วนในเด็กอายุน้อยกว่า 2 ปี เนื่องจากมีข้อจำกัดของการให้คำนิยามและการวัดไขมันส่วนเกินในกลุ่มอายุนี้อ

ตารางที่ 2.1 เกณฑ์การวินิจฉัยภาวะน้ำหนักเกินและโรคอ้วนโดยใช้ BMI^{137,138}

การวินิจฉัย	เกณฑ์การวินิจฉัย	
	อายุ 2-5 ปี	อายุ 5-19 ปี
ภาวะน้ำหนักเกิน	BMI Z-score (SDS) มากกว่า median +2SD ถึง +3SD	BMI Z-score (SDS) มากกว่า median +1SD ถึง +2SD
โรคอ้วน	BMI Z-score (SDS) มากกว่า median +3SD	BMI Z-score (SDS) มากกว่า median +2SD
โรคอ้วนรุนแรง	BMI มีค่าตั้งแต่ร้อยละ 120 ของค่า BMI ที่เปอร์เซ็นต์ไทล์ที่ 95 หรือ BMI ตั้งแต่ 35 กิโลกรัมต่อตารางเมตร	

SDS, standard deviation scores; SD, standard deviation



เกณฑ์การวินิจฉัยภาวะอ้วนลงพุง

การวัดเส้นรอบเอว (waist circumference)

การวัดเส้นรอบเอว ทำได้โดยการใช้สายวัดที่เหมาะสม (flexible nonelastic tape) วัดผ่านจุดกึ่งกลางระหว่างกระดูกชายโครงสุดท้ายที่คลำได้ และขอบบนของกระดูก Iliac crest ในช่วงที่หายใจออกสุด¹³⁹⁻¹⁴¹ เนื่องจากไม่มีค่าอ้างอิงสำหรับเด็กไทย จึงแนะนำให้ใช้ค่าอ้างอิงดังแสดงในตารางที่ 2.2 โดยถือว่ามีความอ้วนลงพุงเมื่อมีเส้นรอบเอวเกินค่าเปอร์เซ็นต์ไทล์ที่ 90 ตามเพศและอายุ

อัตราส่วนรอบเอวต่อความสูง (waist-to-height ratio, WHtR)

ค่า WHtR คำนวณจากรอบเอวหารด้วยความสูง (หน่วยเป็นเซนติเมตร) โดยระดับค่า cut-off ของ WHtR ที่ใช้ทำนายปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคตับคั่งไขมันในเด็กนั้นแตกต่างกันในแต่ละการศึกษา การศึกษาของ Zhang และคณะ¹⁴² พบว่า ค่า cut-off ของ WHtR เท่ากับ 0.47 สามารถทำนายความเสี่ยงต่อการเกิดโรคตับคั่งไขมันโดยมีความไวร้อยละ 95 และความจำเพาะร้อยละ 96 ส่วน Lin และคณะ¹⁴³ พบว่า ค่า cut-off 0.49 จะทำนายความเสี่ยงต่อการเกิดโรคตับคั่งไขมันโดยมีความไวและความจำเพาะร้อยละ 70.1 และ 76.9 ตามลำดับ

การวัดรอบคอ (neck circumference)

การวัดเส้นรอบคอ ทำได้โดยให้ผู้ถูกวัดอยู่ในท่าศีรษะตรง ตามองตรงไปด้านหน้า ไม่ก้มและไม่เงยหน้า ให้ระดับขอบล่างของเบ้าตาอยู่แนวระดับเดียวกับขอบบนของรูหู (Frankfurt horizontal plane) ใช้สายวัดวัดรอบคอที่ตำแหน่งขอบล่างของลูกกระเดือก (laryngeal prominence) จากนั้นวัดแนวไปตามแนวลำคอให้ตั้งฉากกับแนวแกนของคอ ค่า cut-off ของรอบคอที่แนะนำสำหรับคนไทยในเพศชายและเพศหญิง คือ 38-39 และ 33 เซนติเมตรตามลำดับ¹⁴⁴ ในเด็กใช้ค่า cut-off ของรอบคอในเด็ก (tanner stage 1) เท่ากับ 33 เซนติเมตรและ 36.5 เซนติเมตรในวัยรุ่น (tanner stage 5)^{145,146} ทั้งนี้มีการศึกษาพบว่า การที่เด็กอ้วนมีรอบคอเพิ่มขึ้นทุก 1 ซม. จะเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดโรคตับคั่งไขมัน 1.54 และ 1.73 เท่า ในเด็กชายและเด็กหญิงตามลำดับ^{145,146}



ตารางที่ 2.2 ค่าอ้างอิงเส้นรอบเอว (เปอร์เซ็นต์ไทล์ที่ 90) ตามเพศและอายุ¹⁴⁰

อายุ (ปี)	ชาย (ซม.)	หญิง (ซม.)	อายุ (ปี)	ชาย (ซม.)	หญิง (ซม.)
6	58.7	57.9	13	75.0	74.1
7	60.7	60.0	14	77.0	75.5
8	62.9	62.3	15	78.8	76.5
9	65.3	64.9	16	80.3	77.2
10	67.8	67.5	17	81.8	77.8
11	70.4	70.0	18	83.2	78.4
12	72.8	72.2			

ตารางที่ 2.3 เกณฑ์การวินิจฉัยภาวะก่อนเบาหวานและโรคเบาหวาน¹⁴⁷

การวินิจฉัย	HbA1c (%)	Fasting glucose	2-hour OGTT	Random glucose
ภาวะก่อนเบาหวาน (prediabetes)	5.7–6.4	100–125 มก./ดล. (5.6–6.9 มิลลิโมลต่อลิตร)	140–199 มก./ดล. (7.8–11.0 มิลลิโมลต่อลิตร)	
โรคเบาหวาน (diabetes)	≥6.5	≥126 มก./ดล. (7.0 มิลลิโมลต่อลิตร)	≥200 มก./ดล. (11.1 มิลลิโมลต่อลิตร)	≥200 มก./ดล. (11.1 มิลลิโมลต่อลิตร) ร่วมกับมีอาการของโรคเบาหวาน

OGTT, oral glucose tolerance tests



ภาคผนวกที่ 3

การตรวจเพิ่มเติมเพื่อวินิจฉัยโรคตับคั่งไขมันในเด็ก

ตารางที่ 3.1 การประเมินปริมาณไขมันในตับด้วยอัลตราซาวนด์ (ultrasonographic steatosis score, USS)⁶⁴

ระดับปริมาณของไขมันในตับ	ลักษณะที่ตรวจพบจากอัลตราซาวนด์
Grade 0 (no steatosis)	ตับมี echogenicity ปกติ
Grade 1 (mild steatosis)	ตับมี echogenicity สูงกว่า (ขาวกว่า) ไตข้างขวา แต่ยังคงมองเห็นผนังของหลอดเลือดดำพอร์ทัล (portal vein) และกระบังลม
Grade 2 (moderate steatosis)	ตับมี echogenicity สูงกว่า (ขาวกว่า) ไตข้างขวา ร่วมกับมีการบดบังการมองเห็นขอบของหลอดเลือดดำพอร์ทัลและกระบังลม
Grade 3 (severe steatosis)	ตับมี echogenicity สูงกว่า (ขาวกว่า) ไตข้างขวา ร่วมกับมองไม่เห็นขอบของหลอดเลือดดำพอร์ทัล กระบังลม และด้านหลังของตับกลีบขวา

ตารางที่ 3.2 ความไว ความจำเพาะ และ AUROC ของการตรวจเพื่อประเมินปริมาณไขมันในตับและวินิจฉัยโรคตับคั่งไขมันในเด็ก

วิธีการตรวจ	ความไว (%) (95% CI)	ความจำเพาะ (%) (95% CI)	AUROC
USS ≥ 2 ^{64,68}	79.7-100 (72-86)	68-86.2 (75-93)	0.87
TE with CAP ^{63,70,72}	72-98.7	75-98	0.8-0.98
mMRE-HFF ⁷³	87 (77-97)	95 (82-99)	0.868
MRI-PDFF ^{72,76}	83-95	81-92	0.96

AUROC, area under the receiving operator characteristic curve; USS, ultrasonographic steatosis score; TE with CAP, transient elastography with controlled attenuation parameter; mMRE-HFF, multifrequency magnetic resonance elastography-hepatic fat fraction; MRI-PDFF, magnetic resonance imaging-proton density fat fraction



ตารางที่ 3.3 ความไว ความจำเพาะ PPV, NPV และ AUROC ของการตรวจเพื่อประเมินความรุนแรงของภาวะพังผืดในตับ (hepatic fibrosis) ตั้งแต่ระดับ 2 ขึ้นไปในโรคตับคั่งไขมันในเด็ก

วิธีการตรวจ	ความรุนแรงของภาวะพังผืด	ความไว (%) (95% CI)	ความจำเพาะ (%) (95% CI)	PPV (95% CI)	NPV (95% CI)	AUROC
2D-SWE ^{89,148}	≥ F2 (6.7 kPa)	87 (62-98)	96 (87-100)	87 (64-99)	96 (87-98)	0.966
US-THE ¹⁴⁹	≥ F2 (1.62 m/s)	97	100	100	97	0.99
TE ^{78,79}	≥ F2 (7.4 kPa)	68-100	78-92	80	100	0.78-0.99
MRE ^{73,76,82,83}	≥ F2	52.5-74	71.4-93	-	-	0.53-0.97
	≥ F3	50-64	91-93	-	-	0.88-0.97

AUROC, area under the receiving operator characteristic curve; PPV, positive predictive value; NPV, negative predictive value; TE, transient elastography; MRE, magnetic resonance elastography; 2D-SWE, 2-dimensional shear wave elastography; US-THE, ultrasonography-time-harmonic elastography



ตารางที่ 3.4 ค่า cut-off ความไว ความจำเพาะ PPV, NPV, AUROC และความแม่นยำของการตรวจ transient elastography (TE) เพื่อประเมินภาวะพังผืดในตับ (hepatic fibrosis) ในระยะต่าง ๆ

ผู้วิจัย	ระดับของพังผืด	Cut-off (kPa)	ความไว (%)	ความจำเพาะ (%)	PPV (%)	NPV (%)	AUROC	LR+	LR-	ความแม่นยำ
Nobili V และคณะ ⁷⁸ (2008)	≥ F1	5.1	97	91	97	91	0.97	10.72	0.02	-
	≥ F2	7.4	100	100	80	100	0.99	12.67	0.00	-
	≥ F3	10.2	100	100	100	100	1	-	0.00	-
Fitzpatrick E และคณะ ⁷⁹ (2013)	≥ F1	6.1	64	100	-	-	0.81	-	0.36	-
	≥ F2	6.9	68	78	-	-	0.78	3.1	0.41	-
	≥ F3	7.5	72	76	-	-	0.79	3	0.37	-
	F4	14.1	100	92	-	-	0.96	12.1	0	-
Alkhoury N และคณะ ⁸¹ (2013)	≥ F2	8.6	-	-	-	-	1	-	-	100
Chaidez A และคณะ ⁷⁰ (2022)	F0	6.2±1.8	-	-	-	-	-	-	-	-
	≥F1	7.4±2.8	-	-	-	-	-	-	-	-
	≥ F2	7.7±2.6	-	-	-	-	-	-	-	0.73
	≥ F3	9.7±4.5	-	-	-	-	-	-	-	-
	F4	8.1±2.3	-	-	-	-	-	-	-	-

AUROC, area under the receiving operator characteristic curve; PPV, positive predictive value; NPV, negative predictive value; LR+, likelihood ratio positive; LR-, likelihood ratio negative



ตารางที่ 3.5 การคำนวณ hepatic fibrosis score ในโรคตับคั่งไขมันในเด็ก

Hepatic fibrosis score	วิธีการคำนวณ
AST to ALT ratio (AAR)	AST (U/L)/ALT (U/L)
AST to platelet ratio index (APRI)	$[\text{AST (U/L)}/\text{AST upper limit of normal (U/L)}]/\text{platelet number} \times 100$, with AST upper limit of normal as 40 U/L
Fibrosis 4 score (FIB-4 score)	$\frac{\text{Age (year)} \times \text{AST (U/L)}}{\text{Platelet Count (10}^9\text{/L)} \times \sqrt{\text{AST (U/L)}}$
Pediatric NAFLD fibrosis index (PNFI)	1) The linear predictor (lp): $-6.539 \times \log_e [\text{age (years)}] + 0.207 \times \text{waist circumference (cm)} + 1.957 \times \log_e [\text{triglycerides (mg/dL)}] - 10.074$ 2) The transformation of the linear predictor into the PNFI: $1/(1 + e^{-lp}) \times 10$
Pediatric NAFLD fibrosis score (PNFS)	1) A multivariable logistic regression model, (z): $1.1 + (0.34 \times \sqrt{\text{ALT}}) + (0.002 \times \text{alkaline phosphatase}) - (1.1 \times \log (\text{platelets})) - (0.02 \times \text{GGT})$ 2) Conversion into a probability distribution, (P): $[e^z/(1 + e^z)] \times 100$
NAFLD fibrosis score	$-1.675 + 0.037 \times \text{age (years)} + 0.094 \times \text{BMI (kg/m}^2\text{)} + 1.13 \times \text{T2D/IFG (yes = 1, no = 0)} + 0.99 \times \text{AST/ALT ratio} - 0.013 \times \text{platelet count (x10}^9\text{/L)} - 0.66 \times \text{albumin (g/dL)}$

AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase; BMI, body mass index; GGT, gamma-glutamyl transferase; IFG, impaired fasting glucose; T2D, type 2 diabetes

ตารางที่ 3.6 ค่า AUROC, PPV และ NPV ของ hepatic fibrosis scores ในการประเมินความรุนแรงของภาวะพังผืดในตับในโรคตับคั่งไขมันในเด็ก

ตัวบ่งชี้ทางชีวภาพ	พังผืดทุกความรุนแรง (F1–F4)			พังผืดชัดเจน (F2–F4)	พังผืดรุนแรง (F3–F4)
	AUROC	PPV (%)	NPV (%)	AUROC	AUROC
AST/ALT ratio ^{84,85}	0.51-0.57	-	-	0.59	0.44
AST to platelet ratio index ⁸⁴⁻⁸⁸	0.61-0.8	62.77	52.01	0.67	0.63
Fibrosis 4 score (FIB-4) ⁸⁴⁻⁸⁸	0.54-0.72	62	52	0.69	0.37
Pediatric NAFLD fibrosis index ^{84,89}	0.67-0.85	-	-	0.75	-
Pediatric NAFLD fibrosis score ^{84,89}	0.57	-	-	-	0.74
NAFLD fibrosis score ^{85,86,88}	0.47-0.64	62	52	0.55	0.52

AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase; AUROC, area under the receiving operator characteristic curve; PPV, positive predictive value; NPV, negative predictive value



1. Vos MB, Abrams SH, Barlow SE, Caprio S, Daniels SR, Kohli R, et al. NASPGHAN clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of nonalcoholic fatty liver disease in children: Recommendations from the Expert Committee on NAFLD (ECON) and the North American Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (NASPGHAN). *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017;64:319-34.
2. Rinella ME, Lazarus JV, Ratzliff V, Francque SM, Sanyal AJ, Kanwal F, et al. A multi-society Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *J Hepatol.* 2023:S0168-8278(23)00418-X. Online ahead of print.
3. Anderson EL, Howe LD, Jones HE, Higgins JP, Lawlor DA, Fraser A. The prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in children and adolescents: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2015;10:e0140908.
4. Louthan MV, Theriot JA, Zimmerman E, Stutts JT, McClain CJ. Decreased prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in black obese children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2005;41:426-9.
5. Schwimmer JB, Deutsch R, Kahen T, Lavine JE, Stanley C, Behling C. Prevalence of fatty liver in children and adolescents. *Pediatrics.* 2006;118:1388-93.
6. Jimenez-Rivera C, Hadjiyannakis S, Davila J, Hurteau J, Aglipay M, Barrowman N, et al. Prevalence and risk factors for non-alcoholic fatty liver in children and youth with obesity. *BMC Pediatr.* 2017;17:113.
7. Rocha R, Cotrim HP, Bitencourt AG, Barbosa DB, Santos AS, Almeida Ade M, et al. Nonalcoholic fatty liver disease in asymptomatic Brazilian adolescents. *World J Gastroenterol.* 2009;15:473-7.
8. Sahota AK, Shapiro WL, Newton KP, Kim ST, Chung J, Schwimmer JB. Incidence of nonalcoholic fatty liver disease in children: 2009-2018. *Pediatrics.* 2020;146:e20200771.
9. Welsh JA, Karpen S, Vos MB. Increasing prevalence of nonalcoholic fatty liver disease among United States adolescents, 1988-1994 to 2007-2010. *J Pediatr.* 2013;162:496-500.e1.

10. Xanthakos SA, Jenkins TM, Kleiner DE, Boyce TW, Mourya R, Karns R, et al. High prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in adolescents undergoing bariatric surgery. *Gastroenterology*. 2015;149:623-34.e8.
11. Yu EL, Golshan S, Harlow KE, Angeles JE, Durelle J, Goyal NP, et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in children with obesity. *J Pediatr*. 2019;207:64-70.
12. Cholongitas E, Pavlopoulou I, Papatheodoridi M, Markakis GE, Bouras E, Haidich AB, et al. Epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease in Europe: A systematic review and meta-analysis. *Ann Gastroenterol*. 2021;34:404-14.
13. Chongsrisawat V, Swangsak P, Treeprasertsuk S. Controlled attenuation parameter values in healthy Thai children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2016;63:S60.
14. Rehm JL, Connor EL, Wolfgram PM, Eickhoff JC, Reeder SB, Allen DB. Predicting hepatic steatosis in a racially and ethnically diverse cohort of adolescent girls. *J Pediatr*. 2014;165:319-25.e1.
15. Parlett L, Ma Q, Shi Q, Crawford G, Herrera Scott L, Willey V, et al. Burden of non-alcoholic steatohepatitis among children with type 2 diabetes mellitus. *Diabetol Metab Syndr*. 2021;13:47.
16. Sae-Wong J, Chaopathomkul B, Phewplung T, Chaijitraruch N, Sahakitrungruang T. The prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and its risk factors in children and young adults with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr*. 2021;230:32-7.e1.
17. Kaltenbach TE, Graeter T, Oeztuerk S, Holzner D, Kratzer W, Wabitsch M, et al. Thyroid dysfunction and hepatic steatosis in overweight children and adolescents. *Pediatr Obes*. 2017;12:67-74.
18. Pan YW, Tsai MC, Yang YJ, Chen MY, Chen SY, Chou YY. The relationship between nonalcoholic fatty liver disease and pediatric congenital hypothyroidism patients. *Kaohsiung J Med Sci*. 2019;35:778-86.
19. Patel R, Dave C, Mehta S, Mendpara H, Shukla R, Bajpai A. Metabolic impact of subclinical hypothyroidism in obese children and adolescents. *Indian J Pediatr*. 2021;88:437-40.



20. Kang SJ, Kwon A, Jung MK, Chae HW, Kim S, Koh H, et al. High prevalence of nonalcoholic fatty liver disease among adolescents and young adults with hypopituitarism due to growth hormone deficiency. *Endocr Pract.* 2021;27:1149-55.
21. Valentini D, Alisi A, di Camillo C, Sartorelli MR, Crudele A, Bartuli A, et al. Nonalcoholic fatty liver disease in Italian children with down syndrome: Prevalence and correlation with obesity-related features. *J Pediatr.* 2017;189:92-7.e1.
22. Newton KP, Feldman HS, Chambers CD, Wilson L, Behling C, Clark JM, et al. Low and high birth weights are risk factors for nonalcoholic fatty liver disease in children. *J Pediatr.* 2017;187:141-6.e1.
23. Feldstein AE, Charatcharoenwitthaya P, Treeprasertsuk S, Benson JT, Enders FB, Angulo P. The natural history of non-alcoholic fatty liver disease in children: A follow-up study for up to 20 years. *Gut.* 2009;58:1538-44.
24. Schwimmer JB, Newton KP, Awai HI, Choi LJ, Garcia MA, Ellis LL, et al. Paediatric gastroenterology evaluation of overweight and obese children referred from primary care for suspected non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013;38:1267-77.
25. Nobili V, Mantovani A, Cianfarani S, Alisi A, Mosca A, Sartorelli MR, et al. Prevalence of prediabetes and diabetes in children and adolescents with biopsy-proven non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 2019;71:802-10.
26. Xanthakos SA, Lavine JE, Yates KP, Schwimmer JB, Molleston JP, Rosenthal P, et al. Progression of fatty liver disease in children receiving standard of care lifestyle advice. *Gastroenterology.* 2020;159:1731-51.e10.
27. Alkhouri N, Hanouneh IA, Zein NN, Lopez R, Kelly D, Eghtesad B, et al. Liver transplantation for nonalcoholic steatohepatitis in young patients. *Transpl Int.* 2016;29:418-24.
28. Petrelli F, Manara M, Colombo S, De Santi G, Ghidini M, Mariani M, et al. Hepatocellular carcinoma in patients with nonalcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis: HCC and Steatosis or Steatohepatitis. *Neoplasia.* 2022;30:100809.



29. Park JW, Chen M, Colombo M, Roberts LR, Schwartz M, Chen PJ, et al. Global patterns of hepatocellular carcinoma management from diagnosis to death: The BRIDGE study. *Liver Int.* 2015;35:2155-66.
30. Zhao YC, Zhao GJ, Chen Z, She ZG, Cai J, Li H. Nonalcoholic fatty liver disease: An emerging driver of hypertension. *Hypertension.* 2020;75:275-84.
31. Pacifico L, Anania C, Martino F, Cantisani V, Pascone R, Marcantonio A, et al. Functional and morphological vascular changes in pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2010;52:1643-51.
32. Schwimmer JB, Pardee PE, Lavine JE, Blumkin AK, Cook S. Cardiovascular risk factors and the metabolic syndrome in pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *Circulation.* 2008;118:277-83.
33. Kim JY, Cho J, Yang HR. Biochemical predictors of early onset non-alcoholic fatty liver disease in young children with obesity. *J Korean Med Sci.* 2018;33:e122.
34. Dowla S, Aslibekyan S, Goss A, Fontaine K, Ashraf AP. Dyslipidemia is associated with pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Lipidol.* 2018;12:981-7.
35. Newton KP, Hou J, Crimmins NA, Lavine JE, Barlow SE, Xanthakos SA, et al. Prevalence of prediabetes and type 2 diabetes in children with nonalcoholic fatty liver disease. *JAMA Pediatr.* 2016;170:e161971.
36. Zeitler P, Arslanian S, Fu J, Pinhas-Hamiel O, Reinehr T, Tandon N, et al. ISPAD clinical practice consensus guidelines 2018: Type 2 diabetes mellitus in youth. *Pediatr Diabetes.* 2018;19 Suppl 27:28-46.
37. Chen LD, Chen MX, Chen GP, Lin XJ, Huang JF, Zeng AM, et al. Association between obstructive sleep apnea and non-alcoholic fatty liver disease in pediatric patients: A meta-analysis. *Pediatr Obes.* 2021;16:e12718.
38. Nobili V, Cutrera R, Liccardo D, Pavone M, Devito R, Giorgio V, et al. Obstructive sleep apnea syndrome affects liver histology and inflammatory cell activation in pediatric nonalcoholic fatty liver disease, regardless of obesity/insulin resistance. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014;189:66-76.



39. Kistler KD, Molleston J, Unalp A, Abrams SH, Behling C, Schwimmer JB. Symptoms and quality of life in obese children and adolescents with non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010;31:396-406.
40. Kerkar N, D'Urso C, Van Nostrand K, Kochin I, Gault A, Suchy F, et al. Psychosocial outcomes for children with nonalcoholic fatty liver disease over time and compared with obese controls. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2013;56:77-82.
41. Clemente MG, Mandato C, Poeta M, Vajro P. Pediatric non-alcoholic fatty liver disease: Recent solutions, unresolved issues, and future research directions. *World J Gastroenterol.* 2016;22:8078-93.
42. Bonsembiante L, Targher G, Maffei C. Non-alcoholic fatty liver disease in obese children and adolescents: A role for nutrition? *Eur J Clin Nutr.* 2022;76:28-39.
43. DiStefano JK, Shaibi GQ. The relationship between excessive dietary fructose consumption and paediatric fatty liver disease. *Pediatr Obes.* 2021;16:e12759.
44. Julian V, Bergsten P, Ennequin G, Forslund A, Ahlstrom H, Ciba I, et al. Association between alanine aminotransferase as surrogate of fatty liver disease and physical activity and sedentary time in adolescents with obesity. *Eur J Pediatr.* 2022;181:3119-29.
45. Goldner D, Lavine JE. Nonalcoholic fatty liver disease in children: Unique considerations and challenges. *Gastroenterology.* 2020;158:1967-83.e1.
46. Pacifico L, Perla FM, Roggini M, Andreoli G, D'Avanzo M, Chiesa C. A systematic review of NAFLD-associated extrahepatic disorders in youths. *J Clin Med.* 2019;8:868.
47. Almeida NS, Rocha R, Cotrim HP, Daltro C. Anthropometric indicators of visceral adiposity as predictors of non-alcoholic fatty liver disease: A review. *World J Hepatol.* 2018;10:695-701.
48. Vadarlis A, Chantavaridou S, Kalopitas G, Bakaloudi DR, Karanika E, Tsekitsidi E, et al. The anthropometric and biochemical profile of pediatric non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and a meta-analysis. *Clin Nutr.* 2022;41:105-21.
49. Radu AM, Carsote M, Dumitrascu MC, Sandru F. Acanthosis nigricans: Pointer of endocrine entities. *Diagnostics (Basel).* 2022;12:2519.



50. Newton KP, Wilson LA, Crimmins NA, Fishbein MH, Molleston JP, Xanthakos SA, et al. Incidence of type 2 diabetes in children with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2022;13:S1542-3565(22)00556-0.
51. Carotenuto M, Di Sessa A, Esposito M, Grandone A, Marzuillo P, Bitetti I, et al. Association between hepatic steatosis and obstructive sleep apnea in children and adolescents with obesity. *Children (Basel).* 2021;8.
52. Deeb A, Attia S, Mahmoud S, Elhaj G, Elfatih A. Dyslipidemia and Fatty Liver Disease in Overweight and Obese Children. *J Obes.* 2018;2018:8626818.
53. Park Y, Sinn DH, Kim K, Gwak GY. The association of non-alcoholic fatty liver disease between parents and adolescent children. *Aliment Pharmacol Ther.* 2023;57:245-52.
54. Yang Y, Qi ZR, Zhang TT, Kang YJ, Wang X. Rapidly progressive non-alcoholic fatty liver disease due to hypopituitarism. Report of 5 cases. *Neuro Endocrinol Lett.* 2018;39:99-104.
55. Adams LA, Feldstein A, Lindor KD, Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease among patients with hypothalamic and pituitary dysfunction. *Hepatology.* 2004;39:909-14.
56. Spremović Rađenović S, Pupovac M, Andjić M, Bila J, Srećković S, Gudović A, et al. Prevalence, risk factors, and pathophysiology of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) in women with polycystic ovary syndrome (PCOS). *Biomedicines.* 2022;10:131.
57. Shengir M, Chen T, Guadagno E, Ramanakumar AV, Ghali P, Deschenes M, et al. Non-alcoholic fatty liver disease in premenopausal women with polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis. *JGH Open.* 2021;5:434-45.
58. Lin G, Xinhe Z, Haoyu T, Xing J, Dan L, Ningning W, et al. Epidemiology and lifestyle survey of non-alcoholic fatty liver disease in school-age children and adolescents in Shenyang, Liaoning. *BMC Pediatr.* 2022;22:286.



59. Schwimmer JB, Dunn W, Norman GJ, Pardee PE, Middleton MS, Kerkar N, et al. SAFETY study: Alanine aminotransferase cutoff values are set too high for reliable detection of pediatric chronic liver disease. *Gastroenterology*. 2010;138:1357-64, 64.e1-2.
60. Draijer LG, Feddouli S, Bohte AE, Vd Baan Slootweg O, Pels Rijcken TH, Benninga MA, et al. Comparison of diagnostic accuracy of screening tests ALT and ultrasound for pediatric non-alcoholic fatty liver disease. *Eur J Pediatr*. 2019;178:863-70.
61. Lu Y, Wang Q, Yu L, Yin X, Yang H, Xu X, et al. Revision of serum ALT upper limits of normal facilitates assessment of mild liver injury in obese children with non-alcoholic fatty liver disease. *J Clin Lab Anal*. 2020;34:e23285.
62. Kang Y, Park S, Kim S, Koh H. Normal serum alanine aminotransferase and non-alcoholic fatty liver disease among Korean adolescents: A cross-sectional study using data from KNHANES 2010-2015. *BMC Pediatr*. 2018;18:215.
63. Runge JH, van Giessen J, Draijer LG, Deurloo EE, Smets A, Benninga MA, et al. Accuracy of controlled attenuation parameter compared with ultrasound for detecting hepatic steatosis in children with severe obesity. *Eur Radiol*. 2021;31:1588-96.
64. Shannon A, Alkhouri N, Carter-Kent C, Monti L, Devito R, Lopez R, et al. Ultrasonographic quantitative estimation of hepatic steatosis in children with NAFLD. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2011;53:190-5.
65. UK fatty liver guideline — BSPGHAN (2020) [Available from: <https://bspghan.org.uk/hepatology-guidelines>.
66. Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, Behling C, Contos MJ, Cummings OW, et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2005;41:1313-21.
67. Kang BK, Kim M, Shin SJ, Kim YJ. Correlation of clinical and histopathologic parameters with ultrasonographic grades in pediatric non-alcoholic fatty liver disease. *J Korean Med Sci*. 2019;34:e298.
68. El-Koofy N, El-Karaksy H, El-Akel W, Helmy H, Anwar G, El-Sayed R, et al. Ultrasonography as a non-invasive tool for detection of nonalcoholic fatty liver disease in overweight/obese Egyptian children. *Eur J Radiol*. 2012;81:3120-3.



69. Awai HI, Newton KP, Sirlin CB, Behling C, Schwimmer JB. Evidence and recommendations for imaging liver fat in children, based on systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014;12:765-73.
70. Chaidez A, Pan Z, Sundaram SS, Boster J, Lovell M, Sokol RJ, et al. The discriminatory ability of FibroScan liver stiffness measurement, controlled attenuation parameter, and FibroScan-aspartate aminotransferase to predict severity of liver disease in children. *Hepatol Commun*. 2022;6:3015-23.
71. Shin J, Kim MJ, Shin HJ, Yoon H, Kim S, Koh H, et al. Quick assessment with controlled attenuation parameter for hepatic steatosis in children based on MRI-PDF as the gold standard. *BMC Pediatr*. 2019;19:112.
72. Jia S, Zhao Y, Liu J, Guo X, Chen M, Zhou S, et al. Magnetic resonance imaging-proton density fat fraction vs. transient elastography-controlled attenuation parameter in diagnosing non-alcoholic fatty liver disease in children and adolescents: A meta-analysis of diagnostic accuracy. *Front Pediatr*. 2021;9:784221.
73. Hudert CA, Tzschätzsch H, Rudolph B, Bläker H, Loddenkemper C, Müller HP, et al. Tomoelastography for the evaluation of pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *Invest Radiol*. 2019;54:198-203.
74. Middleton MS, Van Natta ML, Heba ER, Alazraki A, Trout AT, Masand P, et al. Diagnostic accuracy of magnetic resonance imaging hepatic proton density fat fraction in pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2018;67:858-72.
75. Schwimmer JB, Middleton MS, Behling C, Newton KP, Awai HI, Paiz MN, et al. Magnetic resonance imaging and liver histology as biomarkers of hepatic steatosis in children with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2015;61:1887-95.
76. Yu Q, Liu Y, Hu P, Gao F, Huang G. Performance of imaging techniques in non-invasive diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease in children: A systematic review and meta-analysis. *Front Pediatr*. 2022;10:837116.
77. Zhao YZ, Gan YG, Zhou JL, Liu JQ, Cao WG, Cheng SM, et al. Accuracy of multi-echo Dixon sequence in quantification of hepatic steatosis in Chinese children and adolescents. *World J Gastroenterol*. 2019;25:1513-23.



78. Nobili V, Vizzutti F, Arena U, Abraldes JG, Marra F, Pietrobattista A, et al. Accuracy and reproducibility of transient elastography for the diagnosis of fibrosis in pediatric nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 2008;48:442-8.
79. Fitzpatrick E, Quaglia A, Vimallesvaran S, Basso MS, Dhawan A. Transient elastography is a useful noninvasive tool for the evaluation of fibrosis in paediatric chronic liver disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2013;56:72-6.
80. Kwon YD, Ko KO, Lim JW, Cheon EJ, Song YH, Yoon JM. Usefulness of transient elastography for non-invasive diagnosis of liver fibrosis in pediatric non-alcoholic steatohepatitis. *J Korean Med Sci*. 2019;34:e165.
81. Alkhouri N, Sedki E, Alisi A, Lopez R, Pinzani M, Feldstein AE, et al. Combined paediatric NAFLD fibrosis index and transient elastography to predict clinically significant fibrosis in children with fatty liver disease. *Liver Int*. 2013;33:79-85.
82. Trout AT, Sheridan RM, Serai SD, Xanthakos SA, Su W, Zhang B, et al. Diagnostic performance of MR elastography for liver fibrosis in children and young adults with a spectrum of liver diseases. *Radiology*. 2018;287:824-32.
83. Schwimmer JB, Behling C, Angeles JE, Paiz M, Durelle J, Africa J, et al. Magnetic resonance elastography measured shear stiffness as a biomarker of fibrosis in pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2017;66:1474-85.
84. Jackson JA, Konomi JV, Mendoza MV, Krasinskas A, Jin R, Caltharp S, et al. Performance of fibrosis prediction scores in paediatric non-alcoholic fatty liver disease. *J Paediatr Child Health*. 2018;54:172-6.
85. Mansoor S, Yerian L, Kohli R, Xanthakos S, Angulo P, Ling S, et al. The evaluation of hepatic fibrosis scores in children with nonalcoholic fatty liver disease. *Dig Dis Sci*. 2015;60:1440-7.
86. Alkhouri N, Mansoor S, Giammaria P, Liccardo D, Lopez R, Nobili V. The development of the pediatric NAFLD fibrosis score (PNFS) to predict the presence of advanced fibrosis in children with nonalcoholic fatty liver disease. *PLoS One*. 2014;9:e104558.



87. Kulkarni S, Naz N, Gu H, Stoll JM, Thompson MD, DeBosch BJ. A clinical model to predict fibrosis on liver biopsy in paediatric subjects with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Obes.* 2021;11:e12472.
88. Mosca A, Della Volpe L, Alisi A, Veraldi S, Francalanci P, Maggiore G. Non-invasive diagnostic test for advanced fibrosis in adolescents with non-alcoholic fatty liver disease. *Front Pediatr.* 2022;10:885576.
89. Draijer LG, van Oosterhout JPM, Vali Y, Zwetsloot S, van der Lee JH, van Etten-Jamaludin FS, et al. Diagnostic accuracy of fibrosis tests in children with non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review. *Liver Int.* 2021;41:2087-100.
90. DeVore S, Kohli R, Lake K, Nicholas L, Dietrich K, Balistreri WF, et al. A multidisciplinary clinical program is effective in stabilizing BMI and reducing transaminase levels in pediatric patients with NAFLD. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2013;57:119-23.
91. Isoura Y, Cho Y, Fujimoto H, Hamazaki T, Tokuhara D. Effects of obesity reduction on transient elastography-based parameters in pediatric non-alcoholic fatty liver disease. *Obes Res Clin Pract.* 2020;14:473-8.
92. Kumar S, King EC, Christison AL, Kelly AS, Ariza AJ, Borzutzky C, et al. Health outcomes of youth in clinical pediatric weight management programs in POWER. *J Pediatr.* 2019;208:57-65.e4.
93. Nobili V, Manco M, Devito R, Ciampalini P, Piemonte F, Marcellini M. Effect of vitamin E on aminotransferase levels and insulin resistance in children with non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006;24:1553-61.
94. Nobili V, Marcellini M, Devito R, Ciampalini P, Piemonte F, Comparcola D, et al. NAFLD in children: A prospective clinical-pathological study and effect of lifestyle advice. *Hepatology.* 2006;44:458-65.
95. St-Jules DE, Watters CA, Nagamori K, King J. The effect of weight loss on pediatric nonalcoholic Fatty liver disease. *ISRN Gastroenterol.* 2013;2013:398297.
96. Nobili V, Manco M, Devito R, Di Ciommo V, Comparcola D, Sartorelli MR, et al. Lifestyle intervention and antioxidant therapy in children with nonalcoholic fatty liver disease: A randomized, controlled trial. *Hepatology.* 2008;48:119-28.



97. Lee D, Chiavaroli L, Ayoub-Charette S, Khan TA, Zurbau A, Au-Yeung F, et al. Important food sources of fructose-containing sugars and non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis of controlled trials. *Nutrients*. 2022;14:2846.
98. Schwimmer JB, Ugalde-Nicalo P, Welsh JA, Angeles JE, Cordero M, Harlow KE, et al. Effect of a low free sugar diet vs usual diet on nonalcoholic fatty liver disease in adolescent boys: A randomized clinical trial. *JAMA*. 2019;321:256-65.
99. Cohen CC, Li KW, Alazraki AL, Beysen C, Carrier CA, Cleeton RL, et al. Dietary sugar restriction reduces hepatic de novo lipogenesis in adolescent boys with fatty liver disease. *J Clin Invest*. 2021;131:e150996.
100. Ibarra-Reynoso LDR, López-Lemus HL, Garay-Sevilla ME, Malacara JM. Effect of restriction of foods with high fructose corn syrup content on metabolic indices and fatty liver in obese children. *Obes Facts*. 2017;10:332-40.
101. Katsagoni CN, Papachristou E, Sidossis A, Sidossis L. Effects of dietary and lifestyle interventions on liver, clinical and metabolic parameters in children and adolescents with non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review. *Nutrients*. 2020;12:2864.
102. LaBrecque DR, Abbas Z, Anania F, Ferenci P, Khan AG, Goh KL, et al. World Gastroenterology Organisation global guidelines: Nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis. *J Clin Gastroenterol*. 2014;48:467-73.
103. Lee S, Bacha F, Hannon T, Kuk JL, Boesch C, Arslanian S. Effects of aerobic versus resistance exercise without caloric restriction on abdominal fat, intrahepatic lipid, and insulin sensitivity in obese adolescent boys: A randomized, controlled trial. *Diabetes*. 2012;61:2787-95.
104. Lee S, Deldin AR, White D, Kim Y, Libman I, Rivera-Vega M, et al. Aerobic exercise but not resistance exercise reduces intrahepatic lipid content and visceral fat and improves insulin sensitivity in obese adolescent girls: A randomized controlled trial. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2013;305:E1222-9.



105. Wang CL, Liang L, Fu JF, Zou CC, Hong F, Xue JZ, et al. Effect of lifestyle intervention on non-alcoholic fatty liver disease in Chinese obese children. *World J Gastroenterol.* 2008;14:1598-602.
106. Iraj H, Minasian V, Kelishadi R. Changes in liver enzymes and metabolic profile in adolescents with fatty liver following exercise interventions. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr.* 2021;24:54-64.
107. Caro-Sabido EA, Larrosa-Haro A. Efficacy of dietary intervention and physical activity in children and adolescents with nonalcoholic fatty liver disease associated with obesity: A scoping review. *Rev Gastroenterol Mex (Engl Ed).* 2019;84:185-94.
108. González-Ruiz K, Ramírez-Vélez R, Correa-Bautista JE, Peterson MD, García-Hermoso A. The effects of exercise on abdominal fat and liver enzymes in pediatric obesity: A systematic review and meta-analysis. *Child Obes.* 2017;13:272-82.
109. Utz-Melere M, Targa-Ferreira C, Lessa-Horta B, Epifanio M, Mouzaki M, Mattos AA. Non-alcoholic fatty liver disease in children and adolescents: Lifestyle change - a systematic review and meta-analysis. *Ann Hepatol.* 2018;17:345-54.
110. Lee S, Libman I, Hughan K, Kuk JL, Jeong JH, Zhang D, et al. Effects of exercise modality on insulin resistance and ectopic fat in adolescents with overweight and obesity: A randomized clinical trial. *J Pediatr.* 2019;206:91-8.e1.
111. Tremblay MS, Aubert S, Barnes JD, Saunders TJ, Carson V, Latimer-Cheung AE, et al. Sedentary Behavior Research Network (SBRN) - Terminology Consensus Project process and outcome. *Int J Behav Nutr Phys Act.* 2017;14:75.
112. Guidelines on physical activity, sedentary behaviour and sleep for children under 5 years of age [Available from: <https://www.who.int/publications/item/9789241550536>].
113. Chaput JP, Willumsen J, Bull F, Chou R, Ekelund U, Firth J, et al. 2020 WHO guidelines on physical activity and sedentary behaviour for children and adolescents aged 5-17 years: summary of the evidence. *Int J Behav Nutr Phys Act.* 2020;17:141.



114. Styne DM, Arslanian SA, Connor EL, Farooqi IS, Murad MH, Silverstein JH, et al. Pediatric obesity-assessment, treatment, and prevention: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102:709-57.
115. Apperley LJ, Blackburn J, Erlandson-Parry K, Gait L, Laing P, Senniappan S. Childhood obesity: A review of current and future management options. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2022;96:288-301.
116. Lavine JE, Schwimmer JB, Van Natta ML, Molleston JP, Murray KF, Rosenthal P, et al. Effect of vitamin E or metformin for treatment of nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents: The TONIC randomized controlled trial. *JAMA.* 2011;305:1659-68.
117. Tock L, Dâmaso AR, de Piano A, Carnier J, Sanches PL, Lederman HM, et al. Long-term effects of metformin and lifestyle modification on nonalcoholic Fatty liver disease obese adolescents. *J Obes.* 2010;2010:831901.
118. Nobili V, Manco M, Ciampalini P, Alisi A, Devito R, Bugianesi E, et al. Metformin use in children with nonalcoholic fatty liver disease: An open-label, 24-month, observational pilot study. *Clin Ther.* 2008;30:1168-76.
119. Shiasi Arani K, Taghavi Ardakani A, Moazami Goudarzi R, Talari HR, Hami K, Akbari H, et al. Effect of vitamin E and metformin on fatty liver disease in obese children-Randomized clinical trial. *Iran J Public Health.* 2014;43:1417-23.
120. Nadeau KJ, Ehlers LB, Zeitler PS, Love-Osborne K. Treatment of non-alcoholic fatty liver disease with metformin versus lifestyle intervention in insulin-resistant adolescents. *Pediatr Diabetes.* 2009;10:5-13.
121. Lin M, Zeng H, Deng G, Lei J, Li J. Vitamin E in paediatric non-alcoholic fatty liver disease: A meta-analysis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2021;45:101530.
122. Patton HM, Lavine JE, Van Natta ML, Schwimmer JB, Kleiner D, Molleston J. Clinical correlates of histopathology in pediatric nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology.* 2008;135:1961-71.e2.
123. El Amrousy D, Abdelhai D, Shawky D. Vitamin D and nonalcoholic fatty liver disease in children: A randomized controlled clinical trial. *Eur J Pediatr.* 2022;181:579-86.



124. Namakin K, Hosseini M, Zardast M, Mohammadifard M. Vitamin D effect on ultrasonography and laboratory indices and biochemical indicators in the blood: An interventional study on 12 to 18-year-old children with fatty liver. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr.* 2021;24:187-96.
125. Gkiourtzis N, Kalopitas G, Vadarlis A, Bakaloudi DR, Dionysopoulos G, Karanika E, et al. The benefit of probiotics in pediatric nonalcoholic fatty liver disease: A meta-analysis of randomized control trials. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2022;75:e31-7.
126. Poparn H, Chatproedprai S, Treeprasertsuk S, Sonsiri K, Chongsrisawat V. Effect of synbiotic supplementation in children with nonalcoholic fatty liver disease: A randomized controlled trial. *J Med Assoc Thai* 2020;103:99-104.
127. Nobili V, Alisi A, Musso G, Scorletti E, Calder PC, Byrne CD. Omega-3 fatty acids: Mechanisms of benefit and therapeutic effects in pediatric and adult NAFLD. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2016;53:106-20.
128. Dionysopoulos G, Kalopitas G, Vadarlis A, Bakaloudi DR, Gkiourtzis N, Karanika E, et al. Can omega-3 fatty acids be beneficial in pediatric NAFLD? A systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2022:1-9.
129. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Charlton M, Cusi K, Rinella M, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology.* 2018;67:328-57.
130. Lee Y, Doumouras AG, Yu J, Brar K, Banfield L, Gmora S, et al. Complete resolution of nonalcoholic fatty liver disease after bariatric surgery: A systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2019;17:1040-60.e11.
131. Manco M, Mosca A, De Peppo F, Caccamo R, Cutrera R, Giordano U, et al. The benefit of sleeve gastrectomy in obese adolescents on nonalcoholic steatohepatitis and hepatic fibrosis. *J Pediatr.* 2017;180:31-7.e2.
132. Pratt JSA, Browne A, Browne NT, Bruzoni M, Cohen M, Desai A, et al. ASMBS pediatric metabolic and bariatric surgery guidelines, 2018. *Surg Obes Relat Dis.* 2018;14:882-901.



133. Hui SCN, Wong SKH, Ai Q, Yeung DKW, Ng EKW, Chu WCW. Observed changes in brown, white, hepatic and pancreatic fat after bariatric surgery: Evaluation with MRI. *Eur Radiol.* 2019;29:849-56.
134. Luo RB, Suzuki T, Hooker JC, Covarrubias Y, Schlein A, Liu S, et al. How bariatric surgery affects liver volume and fat density in NAFLD patients. *Surg Endosc.* 2018;32:1675-82.
135. Kumar S, Wong R, Newberry C, Yeung M, Peña JM, Sharaiha RZ. Multidisciplinary clinic models: A paradigm of care for management of NAFLD. *Hepatology.* 2021;74:3472-8.
136. Hudson OD, Nunez M, Shaibi GQ. Ethnicity and elevated liver transaminases among newly diagnosed children with type 2 diabetes. *BMC Pediatr.* 2012;12:174.
137. Hampl SE, Hassink SG, Skinner AC, Armstrong SC, Barlow SE, Bolling CF, et al. Practice guideline for the evaluation and treatment of children and adolescents with obesity. *Pediatrics.* 2023;151:e2022060640.
138. Obesity and overweight. [Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>].
139. Waist circumference and waist-hip ratio: report of a WHO expert consultation. [Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241501491>].
140. Xi B, Zong X, Kelishadi R, Litwin M, Hong YM, Poh BK, et al. International waist circumference percentile cutoffs for central obesity in children and adolescents aged 6 to 18 years. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105:e1569-83.
141. Physical status: The use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. *World Health Organ Tech Rep Ser.* 1995;854:1-452.
142. Zhang X, Wan Y, Zhang S, Lu L, Chen Z, Liu H, et al. Nonalcoholic fatty liver disease prevalence in urban school-aged children and adolescents from the Yangtze River delta region: A cross-sectional study. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2015;24:281-8.
143. Lin MS, Lin TH, Guo SE, Tsai MH, Chiang MS, Huang TJ, et al. Waist-to-height ratio is a useful index for nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents: A secondary data analysis. *BMC Public Health.* 2017;17:851.



144. Limpawattana P, Manjavong M, Sopapong R. Can neck circumference predict metabolic syndrome? an experience from a university community. *Endocr Pract.* 2016;22:8-15.
145. Hatipoğlu N, Doğan S, Mazıcıoğlu MM, Kurtoğlu S. Relationship between neck circumference and non-alcoholic fatty liver disease in childhood obesity. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2016;8:32-9.
146. Peña-Vélez R, Garibay-Nieto N, Cal YM-VM, Laresgoiti-Servitje E, Pedraza-Escudero K, García-Blanco MDC, et al. Association between neck circumference and non-alcoholic fatty liver disease in Mexican children and adolescents with obesity. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2020;33:205-13.
147. American Diabetes Association. 2. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of medical care in diabetes-2020. *Diabetes Care.* 2020;43:S14-s31.
148. Garcovich M, Veraldi S, Di Stasio E, Zocco MA, Monti L, Tomà P, et al. Liver stiffness in pediatric patients with fatty liver disease: Diagnostic accuracy and reproducibility of shear-wave elastography. *Radiology.* 2017;283:820-7.
149. Hudert CA, Tzschätzsch H, Guo J, Rudolph B, Bläker H, Loddenkemper C, et al. US time-harmonic elastography: Detection of liver fibrosis in adolescents with extreme obesity with nonalcoholic fatty liver disease. *Radiology.* 2018;288:99-106.



ตารางสรุปข้อมูลและเอกสารอ้างอิงสำหรับคำถามใน

แนวทางเวชปฏิบัติการดูแลรักษา

โรคตับคั่งไขมันในเด็ก พ.ศ. 2566

สรุปข้อมูลหลักฐานทางการแพทย์จากงานวิจัยและการประเมินคุณภาพของหลักฐานจากงานวิจัยตามระบบ GRADE (Grading of Assessment, Development, and Evaluation)

1. กลุ่มเสี่ยงและการตรวจคัดกรอง

Ref. No. 24	Paediatric gastroenterology evaluation of overweight and obese children referred from primary care for suspected non-alcoholic fatty liver disease (Schwimmer JB, et al. Aliment Pharmacol Ther. 2013;38:1267-77.)
Study Objective	<ul style="list-style-type: none"> .To determine whether the detection of suspected NAFLD in overweight and obese children through screening in primary care and referral to paediatric gastroenterology resulted in a correct diagnosis of NAFLD .To determine the diagnostic performance of ALT two times the upper limit of normal (ULN) for the above outcomes amongst overweight and obese children who were identified with suspected NAFLD through screening in primary care and referred to paediatric gastroenterology
Type of study	Observational study (US)
No. of study population	347 children (age ≥ 10 years, overweight or obese, elevated ALT and referred to paediatric gastroenterology for suspected NAFLD)
Outcome	.Sensitivity and specificity to detect NAFLD, NASH, advanced fibrosis by different thresholds (Diagnosis of NAFLD was made by Ped GI based on exclusion of other causes of steatosis by clinical history, laboratory studies and histology, 255/374 (68%) participants got biopsy, advanced fibrosis was defined as bridging fibrosis or cirrhosis.)
Result of outcomes (each outcome)	<p><u>Using screening ALT cut-off ≥ 80 U/L</u></p> <ul style="list-style-type: none"> .For the diagnosis of NAFLD in overweight and obese children \geqage 10 years, had a sensitivity of 57% and a specificity of 71%. .For the diagnosis of NASH, had a sensitivity of 61% and a specificity of 62%. For the diagnosis of advanced fibrosis, had a sensitivity of 76% and a specificity of 59%. <p><u>Using screening ALT cut-off > 2 times gender-specific biology-based thresholds (ALT ≥ 50 for boys and ≥ 44 for girls)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> .For the diagnosis of NAFLD in overweight and obese children \geqage 10 years, had a sensitivity of 88% and a specificity of 26%. .For the diagnosis of NASH, had a sensitivity of 90% and a specificity of 22%. For the diagnosis of advanced fibrosis, had a sensitivity of 92% and a specificity of 19%.
Serious limitation (risk of bias)	Not serious



Publication bias	Not serious
Indirectness	Not serious
Inconsistency	Not able to evaluate
Imprecision	Not serious
Level of quality for each outcome	Moderate
Reasons to upgrade or downgrade	Not upgrade or downgrade

Ref. No. 59	SAFETY study: Alanine aminotransferase cut-off values are set too high for reliable detection of pediatric chronic liver disease (Schwimmer JB, et al. Gastroenterology. 2010;138:1357-64.)
Study Objective	<ul style="list-style-type: none"> .To determine the ALT thresholds used currently in acute care children's hospitals in the United States .To develop new gender specific biologically based ALT thresholds derived from a national population sample of children free of known liver disease or established risk factors for liver disease .To compare the sensitivity and specificity of ALT thresholds currently used by children's hospitals versus study-derived, sex-specific, biology-based, ALT thresholds for detecting children with NAFLD, HCV, or HBV
Type of study	Observational study (US)
No. of study population	<ul style="list-style-type: none"> .Total 6,257 (final N to determine age specific ALT = 982) (Excluded participants who used medications (with hepatotoxicity), underweight, overweight or obese as defined by having a BMI percentile outside the normal range of the 5th percentile to < 85th percentile and viral hepatitis (HBV and HCV), HIV, or iron overload) .N = 100 to determine the detection of children with and without liver disease (N = 50 for normal liver, N = 50 for NAFLD) .Normal group: mean age (SD) 12.7 (2.9) years, 48% boys .HBV group: mean age (SD) 9.3 (5.9) years, 47% boys .HCV group: mean age (SD) 10.3 (5.4) years, 48% boys .NAFLD group: mean age (SD) 13.2 (2.9) years, 50% boys
Outcome	<ul style="list-style-type: none"> .ALT thresholds of Children's Hospitals in the US, NHANES-derived ALT thresholds .Sensitivity and specificity of both thresholds to determine children with and without liver disease (HBC, HCV, NAFLD) NAFLD diagnosis/exclusion — using MRI (fat-fraction measurement)
Result of outcomes (each outcome)	<ul style="list-style-type: none"> .Normal range of ALT: the 95th percentile levels for ALT in healthy weight, metabolically normal, liver disease-free, NHANES pediatric participants were 25.8 U/L (boys) and 22.1 U/L (girls). .Sensitivity and specificity to detect NAFLD: using NHANES-derived thresholds, the sensitivities were 72% (boys) and 82% (girls); specificities were 79% (boys) and 85% (girls). .Using current children's hospitals ALT thresholds, the median sensitivity for detection of NAFLD, HBV, and HCV were 32, 35, and 48% respectively; median specificity was 92% (boys) and 96% (girls).



Serious limitation (risk of bias)	Not serious
Publication bias	Not serious
Indirectness	Not serious
Inconsistency	Not able to evaluate
Imprecision	Not serious
Level of quality for each outcome	Low (observational study)
Reasons to upgrade or downgrade	Not upgrade or downgrade

Ref. No. 60	Comparison of diagnostic accuracy of screening tests ALT and ultrasound for pediatric non-alcoholic fatty liver disease (Draijer LG, et al. Eur J Pediatr. 2019;178:863-70.)
Study Objective	<ul style="list-style-type: none"> .To compare head-to-head the accuracy of ALT and US as screening tools for NAFLD in children with severe obesity .To evaluated whether a stepwise screening approach combining both tests increase the accuracy of screening
Type of study	Cross-sectional study (Netherlands)
No. of study population	99 children (severe obesity BMI z-score > 2.6) or obesity (BMI z-score > 2) along with obesity-related co-morbidity; dyslipidemia and hypertension)
Outcome	Sensitivity and specificity of ALT, US and a stepwise approach to detect NAFLD (Reference test: Proton MR spectrometry)
Result of outcomes (each outcome)	<ul style="list-style-type: none"> .The AUROC of ALT and US were 0.70 (95% CI, 0.60-0.79) and 0.74 (95% CI, 0.65-0.83), respectively (NS). .At the optimal ALT threshold (≥ 40 IU/L), sensitivity was 44% and specificity was 89%. .At the optimal US steatosis score (≥ 2), sensitivity was 51% (95% CI, 35-67) and specificity was 80% (95% CI, 66-88), PPV 65% (95% CI, 51-77) and NPV 68% (95% CI, 60-75). .Combining ALT and US did not result in better accuracy than ALT or US alone. (ALT ≥ 40 and USS ≥ 2: accuracy 70%, 95% CI, 60-79)
Serious limitation (risk of bias)	Not serious
Publication bias	Not serious
Indirectness	Not serious
Inconsistency	Not able to evaluate
Imprecision	Not serious
Level of quality for each outcome	Low
Reasons to upgrade or downgrade	Not upgrade or downgrade



Ref. No. 61	Revision of serum ALT upper limits of normal facilitates assessment of mild liver injury in obese children with non-alcoholic fatty liver disease (Lu Y, et al. J Clin Lab Anal. 2020;34:e23285.)																									
Study Objective	To distinguish these thresholds from the current accepted serum ULN-ALT (50 U/L for boys and 40 U/L for girls)																									
Type of study	Observational study (China)																									
No. of study population	1,638 children (age 6-16 years, 507 children with normal BMI; 500 healthy children and 7 children with NAFLD, 199 overweight children, and 932 obese children)																									
Outcome	.The 95th percentiles of serum ALT levels in healthy children (Chinese) .Sensitivity and specificity of both thresholds to detect NAFLD (Diagnosis of NAFLD by ultrasound)																									
Result of outcomes (each outcome)	.Normal range of ALT: The median serum ALT levels were 13 U/L in boys and 12 U/L in girls. The 95th percentiles of serum ALT levels in boys and girls were 25 U/L and 20 U/L. .“Revised serum ULN-ALT”: 25 U/L for boys and 20 U/L for girls .Sensitivity, specificity, PPV, NPV to detect NAFLD <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Sensitivity (%)</th> <th>Specificity (%)</th> <th>PPV (%)</th> <th>NPV (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Boy: ALT 25 U/</td> <td>74.8</td> <td>85.4</td> <td>79.8</td> <td>81.5</td> </tr> <tr> <td>Boy: ALT 50 U/L</td> <td>35.2</td> <td>99.8</td> <td>93</td> <td>66.2</td> </tr> <tr> <td>Girl: ALT 20 U/L</td> <td>80.7</td> <td>85.3</td> <td>66.2</td> <td>92.6</td> </tr> <tr> <td>Girl: ALT 40 U/L</td> <td>29.4</td> <td>97.4</td> <td>80</td> <td>79.5</td> </tr> </tbody> </table>		Sensitivity (%)	Specificity (%)	PPV (%)	NPV (%)	Boy: ALT 25 U/	74.8	85.4	79.8	81.5	Boy: ALT 50 U/L	35.2	99.8	93	66.2	Girl: ALT 20 U/L	80.7	85.3	66.2	92.6	Girl: ALT 40 U/L	29.4	97.4	80	79.5
	Sensitivity (%)	Specificity (%)	PPV (%)	NPV (%)																						
Boy: ALT 25 U/	74.8	85.4	79.8	81.5																						
Boy: ALT 50 U/L	35.2	99.8	93	66.2																						
Girl: ALT 20 U/L	80.7	85.3	66.2	92.6																						
Girl: ALT 40 U/L	29.4	97.4	80	79.5																						
Serious limitation (risk of bias)	Not serious																									
Publication bias	Not serious																									
Indirectness	Not serious																									
Inconsistency	Not able to evaluate																									
Imprecision	Not serious																									
Level of quality for each outcome	Low (observational study)																									
Reasons to upgrade or downgrade	Not upgrade or downgrade																									



Ref. No. 62	Normal serum alanine aminotransferase and non-alcoholic fatty liver disease among Korean adolescents: A cross-sectional study using data from KNHANES 2010-2015 (Kang Y, et al. BMC Pediatr. 2018;18:215.)
Study Objective	To estimate the upper normal limits of ALT among Korean adolescents, as well as the prevalence of NAFLD based on those values
Type of study	Observational study (Korea)
No. of study population	1,785 for derived ALT (A total of 4,149 participants, 2,226 boys and 1,923 girls, were included in the analyses to estimate the prevalence of NAFLD.)
Outcome	. Normal range of ALT in Korean adolescents . Prevalence of NAFLD (Diagnosis of NAFLD was defined as being overweight (≥ 85 th percentile of BMI plus having elevated ALT ≥ 95 th percentile, 24.1 U/L for boys and 17.7 U/L for girls.)
Result of outcomes (each outcome)	. Normal range of ALT: the mean ALT levels were 14.2 U/L for boys and 10.9 U/L for girls. The 95th percentiles for ALT among healthy participants were 24.1 U/L for boys and 17.7 U/L for girls. . Prevalence of NAFLD: the overall prevalence of NAFLD was 8.9% (95% CI, 6.7-11.6), with prevalence of 10.8% (95% CI, 7.7-15.0) among boys and 6.6% (95% CI, 4.0-10.9) among girls.
Serious limitation (risk of bias)	Serious (use ALT for NAFLD diagnosis)
Publication bias	Not serious
Indirectness	Not serious
Inconsistency	Not able to evaluate
Imprecision	Not serious
Level of quality for each outcome	Low
Reasons to upgrade or downgrade	Not upgrade or downgrade



Ref. No. 64	Ultrasonographic quantitative estimation of hepatic steatosis in children with NAFLD (Shannon A, et al. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2011;53:190-5.)
Study Objective	To prospectively evaluate the clinical utility of ultrasonographic quantification of hepatic steatosis
Type of study	Cohort (Italy)
No. of study population	208 participating patients (64% boys, median age 10.8 years; 3.25–14.1 years)
Outcome	<ul style="list-style-type: none"> · Correlation between ultrasonographic steatosis score (USS) and histological features evaluated by nonalcoholic fatty liver disease activity score (NAS) using Spearman's coefficient · Sensitivity, specificity and AUROC of ultrasound (US performed 1 month after liver biopsy-proven NAFLD)
Result of outcomes (each outcome)	<p><u>Correlation between US and histology</u></p> <ul style="list-style-type: none"> · On biopsy: 56 patients (27%) had severe steatosis, 87 patients (42%) had moderate steatosis, 63 patients (30%) had mild steatosis, and 2 patients (1%) had no or minimal steatosis (< 5% steatosis). · Excellent correlation of hepatic steatosis grading between USS and steatosis on biopsy with a Spearman coefficient of 0.80 (95% CI, 0.71-0.88, $p < 0.001$) · There was a statistically significant difference between patients with USS 0-1 and USS 2-3 regarding steatosis on liver biopsy ($p < 0.001$). <p><u>Sensitivity, specificity and AUROC of ultrasound</u></p> <ul style="list-style-type: none"> · USS ≥ 2 for diagnosing moderate to severe steatosis: sensitivity 79.7% (95% CI, 72-86) and specificity 86.2% (95% CI, 75-93), AUROC 0.87 (good) · USS cut off = 3 for diagnosing moderate to severe steatosis: sensitivity 100% (95% CI, 94-100) and specificity 100% (95% CI, 94-100) · Using multivariable logistic regression, for each 1-unit increase in USS, there was a 27-fold increase in the odds ratio for having moderate to severe steatosis on biopsy. · The USS did not correlate significantly with inflammation or fibrosis and was unable to make the distinction between NAFLD and NASH. · Among 12 children with a negative ultrasound, 10 (83%) had a liver biopsy showing steatosis. · 29/61 of the children with mild steatosis by ultrasound had moderate steatosis by liver histology. · Serum ALT and AST were not associated with histological grade of steatosis and USS.
Serious limitation (risk of bias)	Serious (selection bias-subjects were in a tertiary care)
Publication bias	Not serious
Indirectness	Not serious
Inconsistency	Not able to evaluate
Imprecision	Not serious
Level of quality for each outcome	Low
Reasons to upgrade or downgrade	Not upgrade or downgrade



Ref. No. 69	Evidence and recommendations for imaging liver fat in children, based on systematic review (Awai HI, et al. Clin Gastroenterol Hepatol. 2014;12:765-73.)																																																											
Study Objective	.Critically review and synthesize the collective literature evaluated imaging of liver fat in children .Make recommendations regarding the clinical use of imaging to assess liver fat in children																																																											
Type of study	Systematic review																																																											
No. of study population	9 studies comprising 610 children; 5 studies assessed US and 4 studies assessed MRI 5 studies: US compared to liver histology (2 studies), liver MRI (2 studies), liver MR spectroscopy (1 study) (children from birth to 18 years of age with key words "imaging liver fat")																																																											
Outcome	US compared to liver histology, liver MRI, liver MR spectroscopy																																																											
Result of outcomes (each outcome)	.PPV of liver ultrasound for fatty liver in children between 47 and 62%. .The available evidence demonstrated that ultrasound did not meet the standard clinical threshold required to be used as a diagnostic test. Table 2. Recommendations for Imaging Liver Fat in Clinical Care <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Goal</th> <th rowspan="2">Modality</th> <th colspan="3">Evidence</th> <th rowspan="2">Grade</th> </tr> <tr> <th>Supports</th> <th>Does not Supports</th> <th>Insufficient for recommendation</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">Screen for fatty liver</td> <td rowspan="2">Ultrasonography MRI</td> <td></td> <td></td> <td>•</td> <td>2B</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td>•</td> <td>2C</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Diagnose fatty liver</td> <td rowspan="2">Ultrasonography MRI</td> <td></td> <td>•</td> <td></td> <td>1B</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td>•</td> <td>1C</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Exclude fatty liver</td> <td rowspan="2">Ultrasonography MRI</td> <td></td> <td></td> <td>•</td> <td>1C</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td>•</td> <td>1C</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Grade hepatic steatosis</td> <td rowspan="2">Ultrasonography MRI</td> <td></td> <td>•</td> <td></td> <td>1B</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td>•</td> <td>2C</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Monitor hepatic steatosis</td> <td rowspan="2">Ultrasonography MRI</td> <td></td> <td>•</td> <td></td> <td>1B</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td>•</td> <td>1C</td> </tr> </tbody> </table>	Goal	Modality	Evidence			Grade	Supports	Does not Supports	Insufficient for recommendation	Screen for fatty liver	Ultrasonography MRI			•	2B			•	2C	Diagnose fatty liver	Ultrasonography MRI		•		1B			•	1C	Exclude fatty liver	Ultrasonography MRI			•	1C			•	1C	Grade hepatic steatosis	Ultrasonography MRI		•		1B			•	2C	Monitor hepatic steatosis	Ultrasonography MRI		•		1B			•	1C
Goal	Modality			Evidence				Grade																																																				
		Supports	Does not Supports	Insufficient for recommendation																																																								
Screen for fatty liver	Ultrasonography MRI			•	2B																																																							
				•	2C																																																							
Diagnose fatty liver	Ultrasonography MRI		•		1B																																																							
				•	1C																																																							
Exclude fatty liver	Ultrasonography MRI			•	1C																																																							
				•	1C																																																							
Grade hepatic steatosis	Ultrasonography MRI		•		1B																																																							
				•	2C																																																							
Monitor hepatic steatosis	Ultrasonography MRI		•		1B																																																							
				•	1C																																																							
Serious limitation (risk of bias)	Serious (no statistical analysis of pooled data, small sample size)																																																											
Publication bias	Not serious																																																											
Indirectness	Not serious																																																											
Inconsistency	Serious (no data available)																																																											
Imprecision	Not serious																																																											
Level of quality for each outcome	Moderate																																																											
Reasons to upgrade or downgrade	Downgrade (no statistical analysis of pooled data, small sample size)																																																											



2. การตรวจเพื่อประเมินปริมาณไขมันในตับ (hepatic steatosis)

Ref. No. 63	Accuracy of controlled attenuation parameter compared with ultrasound for detecting hepatic steatosis in children with severe obesity (Runge JH, et al. Eur Radiol. 2021;31:1588-96.)
Study Objective	To determine the diagnostic accuracy of controlled attenuation parameter (CAP) on FibroScan® in detecting and grading steatosis in a screening setting and perform a head-to-head comparison with conventional B-mode ultrasound
Type of study	Prospective study (Netherlands)
No. of study population	60 children with severe obesity (BMI z-score > 2), median age 13.7 years
Outcome	CAP and US using a standardized scoring system. Magnetic resonance spectroscopy proton density fat fraction (MRS-PDFF) was used as a reference standard.
Result of outcomes (each outcome)	Cut-off value of 277 dB/m (\geq S1 steatosis): sensitivity 75%, specificity 75%, AUROC 0.80 (95% CI, 0.67-0.89)
Serious limitation (risk of bias)	Not serious
Publication bias	Not serious
Indirectness	Not serious
Inconsistency	Not serious
Imprecision	Not serious
Level of quality for each outcome	Low
Reasons to upgrade or downgrade	Not upgrade or downgrade

Ref. No. 64	Ultrasonographic quantitative estimation of hepatic steatosis in children with NAFLD (Shannon A, et al. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2011;53:190-5.)
Study Objective	To prospectively evaluate the clinical utility of ultrasonographic quantification of hepatic steatosis
Type of study	Cohort (Italy)
No. of study population	208 participating patients (64% boys, median age 10.8 years; 3.25–14.1 years)
Outcome	<ul style="list-style-type: none"> Correlation between ultrasonographic steatosis score (USS) and histological features evaluated by nonalcoholic fatty liver disease activity score (NAS) using Spearman's coefficient Sensitivity, specificity and AUROC of ultrasound (US performed 1 month after liver biopsy-proven NAFLD)



Result of outcomes (each outcome)	<p>Correlation between US and histology</p> <ul style="list-style-type: none"> .On biopsy: 56 patients (27%) had severe steatosis, 87 patients (42%) had moderate steatosis, 63 patients (30%) had mild steatosis, and 2 patients (1%) had no or minimal steatosis (< 5% steatosis). .Excellent correlation of hepatic steatosis grading between USS and steatosis on biopsy with a Spearman coefficient of 0.80 (95% CI, 0.71-0.88, p < 0.001) .There was a statistically significant difference between patients with USS 0-1 and USS 2-3 regarding steatosis on liver biopsy (p < 0.001). <p>Sensitivity, specificity and AUROC of ultrasound</p> <ul style="list-style-type: none"> .USS \geq 2 for diagnosing moderate to severe steatosis: sensitivity 79.7% (95% CI, 72-86) and specificity 86.2% (95% CI, 75-93), AUROC 0.87 (good) .USS cut off = 3 for diagnosing moderate to severe steatosis: sensitivity 100% (95% CI, 94-100) and specificity 100% (95% CI, 94-100) .Using multivariable logistic regression, for each 1-unit increase in USS, there was a 27-fold increase in the odds ratio for having moderate to severe steatosis on biopsy. .The USS did not correlate significantly with inflammation or fibrosis and was unable to make the distinction between NAFLD and NASH. .Among 12 children with a negative ultrasound, 10 (83%) had a liver biopsy showing steatosis. .29/61 of the children with mild steatosis by ultrasound had moderate steatosis by liver histology. .Serum ALT and AST were not associated with histological grade of steatosis and USS.
Serious limitation (risk of bias)	Serious (selection bias-subjects were in a tertiary care)
Publication bias	Not serious
Indirectness	Not serious
Inconsistency	Not able to evaluate
Imprecision	Not serious
Level of quality for each outcome	Low
Reasons to upgrade or downgrade	Not upgrade or downgrade

Ref. No. 68	<p>Ultrasonography as a non-invasive tool for detection of nonalcoholic fatty liver disease in overweight/obese Egyptian children</p> <p>(El-Koofy N, et al. Eur J Radiol. 2012;81:3120-3)</p>
Study Objective	To assess the diagnostic accuracy of abdominal ultrasound in detecting NAFLD among a group of overweight/obese children having one or more liver abnormality (clinical hepatomegaly, raised ALT or echogenic liver parenchyma by ultrasound)
Type of study	Cohort (Egypt)
No. of study population	34 overweight/obese children having one or more liver abnormality underwent both liver biopsy and ultrasonography (age between 2 and 13 years)



Outcome	<ul style="list-style-type: none"> · Correlation between ultrasonographic steatosis grading and histological features (specific grading of the degree of hepatic steatosis was not reported.) · Sensitivity, specificity, NPV, and PPV of ultrasound
Result of outcomes (each outcome)	<ul style="list-style-type: none"> · Liver biopsy was performed in 2- week -period from ultrasound. · US: grade 1 (N = 11), grade 2 (N = 12), grade 3 (N = 9), normal/ grade 0 (N = 2) · Liver biopsy: NAFLD 15 cases (simple steatosis = 8 and NASH = 7), normal in 19 cases · Ultrasound for detecting histological NAFLD (steatosis or NASH): sensitivity 100%, specificity 100%, PPV 47% and NPV 11% · Divide children into 2 groups, (group 1: normal and grade 1 echogenicity, group 2: grades 2 and 3), ultrasound for detecting histological NAFLD was sensitivity 100%, specificity 68%, PPV 71%, NPV 100% with an accuracy of 82% · Normal or grade 1 hepatic echogenicity can exclude histological NAFLD.
Serious limitation (risk of bias)	Serious (small sample size)
Publication bias	Not serious
Indirectness	Not serious
Inconsistency	Not able to evaluate
Imprecision	Not serious
Level of quality for each outcome	Low
Reasons to upgrade or downgrade	Not downgrade or upgrade

Ref. No. 70	<p>The discriminatory ability of FibroScan liver stiffness measurement, controlled attenuation parameter, and FibroScan-aspartate aminotransferase to predict severity of liver disease in children</p> <p>(Chaidez A, et al. Hepatol Commun. 2022;6:3015-23.)</p>
Study Objective	<ul style="list-style-type: none"> · To determine if LSM and CAP correlated with liver histologic fibrosis stage and steatosis grade · To determine the predictive capacity of FAST (FibroScan—aspartate aminotransferase) in pediatric NAFLD
Type of study	Cohort (US)
No. of study population	206 participants (116 with NAFLD and 90 without NAFLD, mean age 13.7 ± 3.7 years)
Outcome	The ability of LSM, CAP, and FAST to predict severity of liver disease (correlation with histology)



Result of outcomes (each outcome)	<ul style="list-style-type: none"> .FibroScan 502 Touch (Echosens, Paris, France) and fitted with either the small probe (S1/S2), medium probe (M), or extralarge probe (XL) .Liver biopsy: Ishak stages (F0-6) <p><u>Cut-off</u></p> <ul style="list-style-type: none"> .F0-2/F3-6: 7.7 ± 2.6 kPa, (range 4.2-12.7 kPa), AUROC 0.73 .CAP: ≥ 259 dB/m, sensitivity 94%, specificity 91%, PPV 97%, NPV 91%, AUROC 0.98 <p><u>Correlation</u></p> <ul style="list-style-type: none"> .CAP correlated with the BMI. A strong positive correlation ($p < 0.0001$) was identified between the BMI and CAP score
Serious limitation (risk of bias)	Not serious
Publication bias	Not serious
Indirectness	Not serious
Inconsistency	Not serious
Imprecision	Not serious
Level of quality for each outcome	Moderate
Reasons to upgrade or downgrade	Not upgrade or downgrade

Ref. No. 71	<p>Quick assessment with controlled attenuation parameter for hepatic steatosis in children based on MRI-PDFF as the gold standard</p> <p>(Shin J, et al. BMC Pediatr. 2019;19:112.)</p>
Study Objective	To evaluate the diagnostic performance of CAP for assessing hepatic steatosis in children based on MRI-PDFF with subgroup analyses based on body mass index (BMI) (CAP/MRI-PDFF)
Type of study	Retrospective study (Korea)
No. of study population	86 children (non-obese = 33/obese = 53, mean age 13.1 ± 2.7 years; range 7-18 years) 3 groups: group 1=BMI < 95 th (non-obese), group 2 and 3 = obese [group 2 = BMI > 95 th , group 3 = BMI > 30]
Outcome	<ul style="list-style-type: none"> .Sensitivity, specificity, AUROC of CAP to detect the presence and absence of hepatic steatosis .A cut-off value of CAP



Result of outcomes (each outcome)	<p>FibroScan (Echosens, France), M and XL probes, S1—S3/S0 (MRI-PDFF for steatosis > 6%)</p> <p><u>CAP cut-off 241 dB/m</u></p> <p>.Sensitivity of 98.7% (95% CI, 92.9-100.0), specificity of 80.0% (95% CI, 44.4-97.5), and AUROC of 0.941 (95% CI, 0.868-0.980)</p> <p>Note: no data of CAP in non-obese, obese (only CAP for each level according to MRI-PDFF)</p> <p>.The mean and median CAP values were</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 228.4 ± 45.9 dB/m and 222.5 dB/m in S0 2. 309.0 ± 38.9 dB/m and 308 dB/m in S1 3. 313.2 ± 33.1 dB/m and 301 dB/m in S2 4. 332.7 ± 28.3 dB/m and 329 dB/m in S3 <p><u>Positively correlated</u></p> <p>.MRI-PDFF, CAP in all patients ($r = 0.486$; 95% CI, 0.306-0.633; $p < 0.001$) (0.585 (95% CI, 0.302-0.773) in the non-obese group ($N = 33$, $p < 0.001$) and 0.354 (95% CI, 0.093-0.570) in the obese group ($N = 53$, $p = 0.009$))</p> <p>.CAP, abdominal wall thickness in both the non-obese group ($r = 0.549$; 95% CI, 0.253-0.751; $p = 0.001$) and obese group ($r = 0.386$; 95% CI, 0.129-0.594; $p = 0.004$)</p>
Serious limitation (risk of bias)	Not serious
Publication bias	Not serious
Indirectness	Not serious
Inconsistency	Not serious
Imprecision	Not serious
Level of quality for each outcome	Low
Reasons to upgrade or downgrade	Not upgrade or downgrade

Ref. No. 72	<p>Magnetic resonance imaging-proton density fat fraction vs. transient elastography-controlled attenuation parameter in diagnosing non-alcoholic fatty liver disease in children and adolescents: A meta-analysis of diagnostic accuracy</p> <p>(Jia S, et al. Front Pediatr. 2021;9:784221.)</p>
Study Objective	To determine the efficacy and accuracy of MRI-proton density fat fraction (MRI-PDFF) and TE-controlled attenuation parameter (TE-CAP) in distinguishing hepatic steatosis in children and adolescents.
Type of study	Meta-analysis
No. of study population	874 children and adolescents with NAFLD (8 studies)
Outcome	The sensitivity, specificity, and hierarchical summary receiver operating characteristic curves (HSROCs) of MRI-PDFF and TE-CAP in distinguishing between steatosis grades S0 and S1-3



Result of outcomes (each outcome)	<ul style="list-style-type: none"> ·MRI-PDFF accurately diagnosed S1-3 steatosis, with a summary sensitivity of 0.95 (95% CI, 0.92-0.97), specificity of 0.92 (95% CI, 0.77- 0.98), and HSROC of 0.96 (95% CI, 0.94-0.98). (I^2 of sensitivity = 0, I^2 of specificity = 39.77) ·TE-CAP accurately diagnosed S1-3 steatosis, with a summary sensitivity of 0.86 (95% CI, 0.70-0.94), specificity of 0.88 (95% CI, 0.71-0.96), and HSROC of 0.94 (95% CI, 0.91 to -0.95) (I^2 for sensitivity 85.33, specificity 90.46)
Serious limitation (risk of bias)	Serious (no RCT)
Publication bias	Not serious
Indirectness	Not serious
Inconsistency	Serious (high heterogeneity for TE-CAP)
Imprecision	Not serious
Level of quality for each outcome	Moderate
Reasons to upgrade or downgrade	Downgrade (no RCT, high heterogeneity for TE-CAP)

Ref. No. 73	Tomoelastography for the evaluation of pediatric nonalcoholic fatty liver disease (Hudert CA, et al. Invest Radiol. 2019;54:198-203.)																																																																								
Study Objective	To evaluate mMRE for the quantification of liver steatosis and fibrosis in adolescents with NAFLD																																																																								
Type of study	Prospective study (Germany)																																																																								
No. of study population	Fifty adolescents (age range, 10–17 years; mean BMI, 33.9 kg/m ² ; range, 21.4–42.1 kg/m ²) with biopsy-proven NAFLD F0 (N = 15). F1 (N = 12). F2 (N = 9). F3 (N = 14), no cirrhosis S1 (N = 10), S2 (N = 17), S3 (N = 23)																																																																								
Outcome	The diagnostic accuracy of mMRE in grading liver steatosis and staging liver fibrosis																																																																								
Result of outcomes (each outcome)	<p>Table 2. Recommendations for Imaging Liver Fat in Clinical Care</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Steatosis</th> <th rowspan="2">Cutoff</th> <th rowspan="2">AUROC</th> <th rowspan="2">Sn(%)</th> <th rowspan="2">Sp(%)</th> <th rowspan="2">PPV(%)</th> <th rowspan="2">NPV(%)</th> <th colspan="2">Likelihood Ratio</th> <th rowspan="2">Accuracy(%)</th> </tr> <tr> <th>+</th> <th>-</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>HFF</td> <td>in%</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>≥2</td> <td>17</td> <td>1.000(1.000-1.000)</td> <td>100(40/40)</td> <td>100(10/10)</td> <td>100(40/40)</td> <td>100(10/10)</td> <td>Inf.</td> <td>0.00</td> <td>100(50/50)</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>34</td> <td>0.918(0.837-0.998)</td> <td>65(15/23)</td> <td>93(25/27)</td> <td>88(15/17)</td> <td>76(25/33)</td> <td>8.80</td> <td>0.38</td> <td>80(40/50)</td> </tr> <tr> <td>α</td> <td>in m/s</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>≥2</td> <td>1.24</td> <td>0.868 (0.761-0.974)</td> <td>60(6/10)</td> <td>93(37/40)</td> <td>67(6/9)</td> <td>90(37/41)</td> <td>8.00</td> <td>0.43</td> <td>86(43/50)</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>1.21</td> <td>0.865(0.766-0.964)</td> <td>63(17/27)</td> <td>91(21/23)</td> <td>89(17/19)</td> <td>68(21/31)</td> <td>7.24</td> <td>0.41</td> <td>76(38/50)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Note : Diagnostic accuracy of HFF and α in predicting moderate steatosis (S≥2) or severe (S=3) Best cutoffs for HFF and α were determined using the highest Youden index, with a minimum requirement of specificity>90% Numbers in parentheses indicate 95% CI for AUROC and raw data for SN, PPV, and NPV.</p> <p>HFF indicates hepatic fat fraction;AUROC, area under the receiver operating characteristic; NPV, negative predictive value; PPV, positive predictive value; Inf., infinity; Sn,sensitivity; Sp, specificity.</p> <p>Relevance between test and histology</p> <ul style="list-style-type: none"> ·HFF: $r = 0.819$, $p < 0.01$ ·Penetration rate: $r = 0.696$, $p < 0.01$ 	Steatosis	Cutoff	AUROC	Sn(%)	Sp(%)	PPV(%)	NPV(%)	Likelihood Ratio		Accuracy(%)	+	-	HFF	in%									≥2	17	1.000(1.000-1.000)	100(40/40)	100(10/10)	100(40/40)	100(10/10)	Inf.	0.00	100(50/50)	3	34	0.918(0.837-0.998)	65(15/23)	93(25/27)	88(15/17)	76(25/33)	8.80	0.38	80(40/50)	α	in m/s									≥2	1.24	0.868 (0.761-0.974)	60(6/10)	93(37/40)	67(6/9)	90(37/41)	8.00	0.43	86(43/50)	3	1.21	0.865(0.766-0.964)	63(17/27)	91(21/23)	89(17/19)	68(21/31)	7.24	0.41	76(38/50)
Steatosis	Cutoff								AUROC	Sn(%)		Sp(%)	PPV(%)	NPV(%)	Likelihood Ratio		Accuracy(%)																																																								
		+	-																																																																						
HFF	in%																																																																								
≥2	17	1.000(1.000-1.000)	100(40/40)	100(10/10)	100(40/40)	100(10/10)	Inf.	0.00	100(50/50)																																																																
3	34	0.918(0.837-0.998)	65(15/23)	93(25/27)	88(15/17)	76(25/33)	8.80	0.38	80(40/50)																																																																
α	in m/s																																																																								
≥2	1.24	0.868 (0.761-0.974)	60(6/10)	93(37/40)	67(6/9)	90(37/41)	8.00	0.43	86(43/50)																																																																
3	1.21	0.865(0.766-0.964)	63(17/27)	91(21/23)	89(17/19)	68(21/31)	7.24	0.41	76(38/50)																																																																



Serious limitation (risk of bias)	Not serious
Publication bias	Not Serious
Indirectness	Not serious
Inconsistency	Not able to evaluate
Imprecision	Not serious
Level of quality for each outcome	Low
Reasons to upgrade or downgrade	Not upgrade or downgrade

Ref. No. 74	Diagnostic accuracy of magnetic resonance imaging hepatic proton density fat fraction in pediatric nonalcoholic fatty liver disease (Middleton MS, et al. Hepatology. 2018;67:858–72.)				
Study Objective	<ul style="list-style-type: none"> . The performance of magnetic resonance imaging (MRI) proton density fat fraction (PDFFF) in children to stratify hepatic steatosis grade before and after treatment (using centrally-scored histology as reference) . To assess cross sectional and longitudinal diagnostic performance of hepatic PDFFF to grade histologic steatosis in children with NAFLD (using centrally-scored histology as reference) 				
Type of study	RCT (double-masked, placebo-controlled)				
No. of study population	Biopsy-proven NAFLD, N = 193, age range 8-17 years, S1 = 19 (17%), S2 = 31 (28%), S3 = 60 (55%)				
Outcome	Sensitivity, specificity, AUROC of MRI-PDFFF for hepatic steatosis grading				
Result of outcomes (each outcome)	Threshold	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)	AUROC (95% CI)	Relevance to histology
	S1 vs 2-3: 17.5%	74 (63-82)	93 (75-99)	0.87 (0.80-0.94)	unclear
	S1-2 vs 3: $\geq 23.3\%$	60 (47-72)	90 (78-97)	0.79 (0.70-0.87)	
Serious limitation (risk of bias)	Not serious				
Publication bias	Not serious				
Indirectness	Serious (different in intervention, two sites change scanner between baseline and EOT, time between liver biopsy and test: within 120 days)				
Inconsistency	Not serious				
Imprecision	Not serious				
Level of quality for each outcome	Moderate				
Reasons to upgrade or downgrade	Downgrade (indirectness)				



Ref. No. 75	Magnetic resonance imaging and liver histology as biomarkers of hepatic steatosis in children with nonalcoholic fatty liver disease (Schwimmer JB, et al. Hepatology. 2015;61:1887-95.)				
Study Objective	<ul style="list-style-type: none"> . To determine the correlation between MRI-estimated liver PDFF and histologic steatosis grade and to test for effect modification by age, sex, and fibrosis . To test the accuracy of MRI-estimated liver PDFF in predicting histologic steatosis grade . To test proposed threshold scores for MRI-estimated liver PDFF to discriminate between children with a histologic steatosis grade of 0 (no steatosis) and a histologic steatosis grade of 1 (mild steatosis) 				
Type of study	A prospective study (US)				
No. of study population	174 children with a mean age of 14.0 years, biopsy-proven NAFLD Steatosis grade: Grade 0 N = 24, Grade 1 N = 50, Grade 2 N = 50, Grade 3 N = 50				
Outcome	Sensitivity, specificity, AUROC of MRI-PDFF for steatosis staging				
Result of outcomes (each outcome)		Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)	AUROC	Relevance to histology
	S1 \geq 1.8% (Van Werven)	98 (94-100)	54 (33-74)	0.76	r = 0.725, p < 0.01
	S1 \geq 5.5% (Szczepaniak)	74 (66-81)	88 (67-97)	0.81	
	S1 \geq 6.4% (Tang)	68 (60-75)	96 (79-100)	0.82	
	S1 \geq 9.0% (Fishbein)	42 (34-50)	96 (79-100)	0.69	
Serious limitation (risk of bias)	Not serious				
Publication bias	Not serious				
Indirectness	Not serious				
Inconsistency	Not serious				
Imprecision	Not serious				
Level of quality for each outcome	Moderate				
Reasons to upgrade or downgrade	Upgrade (due to the large sample size of well-characterized children)				



Ref. No. 76	Performance of imaging techniques in non-invasive diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease in children: A systematic review and meta-analysis (Yu Q, et al. Front Pediatr. 2022;10:837116.)																
Study Objective	To systematically evaluate and compare the diagnostic performance of imaging techniques based on hepatic histology in pediatric NAFLD																
Type of study	A systematic review and meta-analysis																
No. of study population	11 studies were included, N = 334 (steatosis: 3 studies, biopsy-proven NAFLD) (prospective study: 2, unclear: 1)																
Outcome	Sensitivity and specificity of the imaging technology in diagnosing pediatric NAFLD																
Result of outcomes (each outcome)	<p>.4.7% no steatosis, 26.2% mild steatosis, 34.1% moderate steatosis, and 34.9% severe steatosis; 64% had any fibrosis</p> <p>.The overall sensitivity and specificity of each image technique in the diagnosis of steatosis</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Number of studies</th> <th>Sensitivity (95% CI)</th> <th>Specificity (95% CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>mMRE-HFF</td> <td>1</td> <td>87% (77-97)</td> <td>95% (82-99)</td> </tr> <tr> <td>MRI-PDFF</td> <td>2</td> <td>83% (78-87)</td> <td>81% (71-88)</td> </tr> <tr> <td>US</td> <td>1</td> <td>85% (80-90)</td> <td>96% (92-98)</td> </tr> </tbody> </table>		Number of studies	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)	mMRE-HFF	1	87% (77-97)	95% (82-99)	MRI-PDFF	2	83% (78-87)	81% (71-88)	US	1	85% (80-90)	96% (92-98)
	Number of studies	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)														
mMRE-HFF	1	87% (77-97)	95% (82-99)														
MRI-PDFF	2	83% (78-87)	81% (71-88)														
US	1	85% (80-90)	96% (92-98)														
Serious limitation (risk of bias)	Not serious																
Publication bias	Not serious																
Indirectness	Not serious																
Inconsistency	Serious (heterogeneity in diagnosing NAFLD was 82.5, 92%; I^2 in diagnosing steatosis was 94.7, 94.4%)																
Imprecision	Not serious																
Level of quality for each outcome	Moderate																
Reasons to upgrade or downgrade	Downgrade (high heterogeneity)																



Ref. No. 77	Accuracy of multi-echo Dixon sequence in quantification of hepatic steatosis in Chinese children and adolescents (Zhao YZ, et al. World J Gastroenterol. 2019;25:1513-23.)
Study Objective	To investigate the accuracy of MR imaging (MRI-PDFF) in quantifying liver fat with MR spectroscopy (MRS)-PDFF
Type of study	Observational study (China)
No. of study population	86 children and adolescents including 65 overweight and obese children and 21 healthy children
Outcome	Sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV), and negative predictive value (NPV) of MRI-PDFF compare with MRS
Result of outcomes (each outcome)	MRI-PDFF: sensitivity 95%, specificity 100%, PPV 100%, and NPV 94.9%, an AUROC of 0.991 (95% CI, 0.977-1.00)
Serious limitation (risk of bias)	Not serious
Publication bias	Not serious
Indirectness	Serious (difference in population; 65 overweight and obese children and 21 healthy children)
Inconsistency	Not able to evaluate
Imprecision	Not serious
Level of quality for each outcome	Low
Reasons to upgrade or downgrade	Not upgrade and downgrade



3. การตรวจเพื่อประเมินภาวะพังผืดในตับ (hepatic fibrosis)

Ref. No. 70	The discriminatory ability of FibroScan liver stiffness measurement, controlled attenuation parameter, and FibroScan-aspartate aminotransferase to predict severity of liver disease in children (Chaidez A, et al. Hepatol Commun. 2022;6:3015-23.)
Study Objective	<ul style="list-style-type: none"> .To determine if LSM and CAP correlated with liver histologic fibrosis stage and steatosis grade .To determine the predictive capacity of FAST (FibroScan—aspartate aminotransferase) in pediatric NAFLD
Type of study	Cohort (US)
No. of study population	206 participants (116 with NAFLD and 90 without NAFLD, mean age 13.7 ± 3.7 years)
Outcome	The ability of LSM, CAP, and FAST to predict severity of liver disease (correlation with histology)
Result of outcomes (each outcome)	<ul style="list-style-type: none"> .FibroScan 502 Touch (Echosens, Paris, France) and fitted with either the small probe (S1/S2), medium probe (M), or extralarge probe (XL) .Liver biopsy: Ishak stages (F0-6) <p><u>Cut-off</u></p> <ul style="list-style-type: none"> .F0-2/F3-6: 7.7+2.6 kPa, (range 4.2-12.7 kPa), AUROC 0.73 .CAP: ≥259 dB/m, sensitivity 94%, specificity 91%, PPV 97%, NPV 91%, AUROC 0.98 <p><u>Correlation</u></p> <ul style="list-style-type: none"> .CAP correlated with the BMI. A strong positive correlation ($p < 0.0001$) was identified between the BMI and CAP score
Serious limitation (risk of bias)	Not serious
Publication bias	Not serious
Indirectness	Not serious
Inconsistency	Not serious
Imprecision	Not serious
Level of quality for each outcome	Moderate
Reasons to upgrade or downgrade	Not upgrade or downgrade



Ref. No. 73	Tomoelastography for the evaluation of pediatric nonalcoholic fatty liver disease (Hudert CA, et al. Invest Radiol. 2019;54:198-203.)																																										
Study Objective	To evaluate mMRE for the quantification of liver steatosis and fibrosis in adolescents with NAFLD																																										
Type of study	Prospective study (Germany)																																										
No. of study population	50 adolescents (age range, 10–17 years; mean BMI, 33.9 kg/m ² ; range, 21.4–42.1 kg/m ²) with biopsy-proven NAFLD F0 (N = 15), F1 (N = 12), F2 (N = 9), F3 (N = 14), no cirrhosis																																										
Outcome	The diagnostic accuracy of mMRE in grading liver steatosis and staging liver fibrosis																																										
Result of outcomes (each outcome)	<p>Table 3. Diagnostic Accuracy of Shear Wave Speed c for Detection of Fibrosis Stage</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Fibrosis</th> <th rowspan="2">Cutoff, m/s</th> <th rowspan="2">AUROC</th> <th rowspan="2">Sn(%)</th> <th rowspan="2">Sp(%)</th> <th rowspan="2">PPV(%)</th> <th rowspan="2">NPV(%)</th> <th colspan="2">Likelihood Ratio</th> <th rowspan="2">Accuracy(%)</th> </tr> <tr> <th>+</th> <th>-</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>≥1</td> <td>1.46</td> <td>0.790(0.664-0.917)</td> <td>71(25/35)</td> <td>93(14/15)</td> <td>96(25/26)</td> <td>58(14/24)</td> <td>10.71</td> <td>0.31</td> <td>78(39/50)</td> </tr> <tr> <td>≥2</td> <td>1.48</td> <td>0.907(0.827-0.986)</td> <td>74(17/23)</td> <td>93(25/27)</td> <td>89(17/19)</td> <td>88(25/31)</td> <td>9.98</td> <td>0.28</td> <td>84(42/50)</td> </tr> <tr> <td>≥3</td> <td>1.53</td> <td>0.895(0.802-0.988)</td> <td>64(9/14)</td> <td>92(33/36)</td> <td>74(9/12)</td> <td>87(33/38)</td> <td>7.71</td> <td>0.39</td> <td>84(42/50)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Note : Diagnostic accuracy of c in predicting mild fibrosis ($S \geq 1$), moderate fibrosis ($S \geq 2$), and advance fibrosis ($S \geq 3$). Best cutoffs for c were determined using the highest Youden index, with a minimum requirement of specificity >90%. Numbers in parentheses indicate 95% CI for AUROC and raw data for Sn, Sp, PPV, and NPV.</p> <p>AUROC indicates area under the receiver operating characteristic; NPV, negative predictive value; PPV, positive predictive value; Sn, sensitivity; Sp, specificity.</p>	Fibrosis	Cutoff, m/s	AUROC	Sn(%)	Sp(%)	PPV(%)	NPV(%)	Likelihood Ratio		Accuracy(%)	+	-	≥1	1.46	0.790(0.664-0.917)	71(25/35)	93(14/15)	96(25/26)	58(14/24)	10.71	0.31	78(39/50)	≥2	1.48	0.907(0.827-0.986)	74(17/23)	93(25/27)	89(17/19)	88(25/31)	9.98	0.28	84(42/50)	≥3	1.53	0.895(0.802-0.988)	64(9/14)	92(33/36)	74(9/12)	87(33/38)	7.71	0.39	84(42/50)
Fibrosis	Cutoff, m/s								AUROC	Sn(%)		Sp(%)	PPV(%)	NPV(%)	Likelihood Ratio		Accuracy(%)																										
		+	-																																								
≥1	1.46	0.790(0.664-0.917)	71(25/35)	93(14/15)	96(25/26)	58(14/24)	10.71	0.31	78(39/50)																																		
≥2	1.48	0.907(0.827-0.986)	74(17/23)	93(25/27)	89(17/19)	88(25/31)	9.98	0.28	84(42/50)																																		
≥3	1.53	0.895(0.802-0.988)	64(9/14)	92(33/36)	74(9/12)	87(33/38)	7.71	0.39	84(42/50)																																		
Serious limitation (risk of bias)	Serious (sample size of moderate fibrosis was small)																																										
Publication bias	Not serious																																										
Indirectness	Not serious																																										
Inconsistency	Not able to evaluate																																										
Imprecision	Serious (reducing statistical power for comparing different fibrosis stage)																																										
Level of quality for each outcome	Low																																										
Reasons to upgrade or downgrade	Downgrade (small sample size, imprecision)																																										



Ref. No. 76	Performance of imaging techniques in non-invasive diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease in children: A systematic review and meta-analysis (Yu Q, et al. Front Pediatr. 2022;10:837116.)																																				
Study Objective	To systematically evaluate and compare the diagnostic performance of imaging techniques based on hepatic histology in pediatric NAFLD																																				
Type of study	A systematic review and meta-analysis																																				
No. of study population	11 studies: 3 studies with MRE (8 prospective studies, 1 retrospective study, 9 studies using the blind method)																																				
Outcome	The sensitivity and specificity of the imaging technology in diagnosing pediatric NAFLD																																				
Result of outcomes (each outcome)	<p>64.0% had any fibrosis, 29.1% significant fibrosis, 13.8% advance fibrosis, 2.8% cirrhosis</p> <p><u>Table 4</u> Sensitivity and specificity of each elastography technique in the diagnosis of significant fibrosis ($\geq F2$)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Imaging technology</th> <th>Number of studies</th> <th>Sensitivity (95% CI)</th> <th>Specificity (95% CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>TE</td> <td>2</td> <td>100% (74-100)</td> <td>97% (91-99)</td> </tr> <tr> <td>MRE</td> <td>2</td> <td>63% (48-77)</td> <td>83% (70-93)</td> </tr> <tr> <td>SWE</td> <td>1</td> <td>88% (62-98)</td> <td>96% (87-100)</td> </tr> <tr> <td>US-THE</td> <td>1</td> <td>97% (83-100)</td> <td>100% (90-100)</td> </tr> </tbody> </table> <p><u>Table 5</u> Sensitivity and specificity of each elastography technique in the diagnosis of advanced fibrosis ($\geq F3$)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Imaging technology</th> <th>Number of studies</th> <th>Sensitivity (95% CI)</th> <th>Specificity (95% CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>TE</td> <td>1</td> <td>100% (48-100)</td> <td>100% (92-100)</td> </tr> <tr> <td>MRE</td> <td>2</td> <td>58% (37-77)</td> <td>91% (84-96)</td> </tr> <tr> <td>US-THE</td> <td>1</td> <td>100% (81-100)</td> <td>80% (66-90)</td> </tr> </tbody> </table>	Imaging technology	Number of studies	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)	TE	2	100% (74-100)	97% (91-99)	MRE	2	63% (48-77)	83% (70-93)	SWE	1	88% (62-98)	96% (87-100)	US-THE	1	97% (83-100)	100% (90-100)	Imaging technology	Number of studies	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)	TE	1	100% (48-100)	100% (92-100)	MRE	2	58% (37-77)	91% (84-96)	US-THE	1	100% (81-100)	80% (66-90)
Imaging technology	Number of studies	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)																																		
TE	2	100% (74-100)	97% (91-99)																																		
MRE	2	63% (48-77)	83% (70-93)																																		
SWE	1	88% (62-98)	96% (87-100)																																		
US-THE	1	97% (83-100)	100% (90-100)																																		
Imaging technology	Number of studies	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)																																		
TE	1	100% (48-100)	100% (92-100)																																		
MRE	2	58% (37-77)	91% (84-96)																																		
US-THE	1	100% (81-100)	80% (66-90)																																		
Serious limitation (risk of bias)	Serious (small sample size)																																				
Publication bias	Not serious																																				
Indirectness	Not serious																																				
Inconsistency	Serious (high heterogeneity = 82.5, 92%)																																				
Imprecision	Not serious																																				
Level of quality for each outcome	Moderate																																				
Reasons to upgrade or downgrade	Downgrade (small sample size, high heterogeneity)																																				



Ref. No. 78	Accuracy and reproducibility of transient elastography for the diagnosis of fibrosis in pediatric nonalcoholic steatohepatitis (Nobili V, et al. Hepatology. 2008;48:442-8.)																																
Study Objective	To assess the accuracy of TE in identifying different degrees of fibrosis in a cohort of consecutive children and adolescents with NASH																																
Type of study	Prospective study (Italy)																																
No. of study population	52 biopsy-proven nonalcoholic steatohepatitis (mean age 13.6 ± 2.44 years; range, 4-17 years)																																
Outcome	The accuracy of TE in NASH (compared to liver histology)																																
Result of outcomes (each outcome)	<p>. AUROC: > F1 = 0.97 (90% CI, 0.90-0.99), > F2 = 0.99 (90% CI, 0.92-0.99), > F3 = 1 (90% CI, 0.94-1)</p> <p>Fibroscan (Echosens, Paris, France)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Fibrosis</th> <th>Cut-off (kPa)</th> <th>Sensitivity (%)</th> <th>Specificity (%)</th> <th>PPV (%)</th> <th>NPV (%)</th> <th>+LR</th> <th>-LR</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>≥1</td> <td>5.1</td> <td>97 (93-100)</td> <td>91 (77-100)</td> <td>97 (93-100)</td> <td>91 (77-100)</td> <td>10.72 (3.02-47.44)</td> <td>0.02 (0.006-0.12)</td> </tr> <tr> <td>≥2</td> <td>7.4</td> <td>100 (82-100)</td> <td>92 (82-97)</td> <td>80 (59-92)</td> <td>100 (93-100)</td> <td>12.67 (5.23-30.12)</td> <td>0.00 (0-0.20)</td> </tr> <tr> <td>≥3</td> <td>10.2</td> <td>100 (65-100)</td> <td>100 (94-100)</td> <td>100 (65-100)</td> <td>100 (94-100)</td> <td>Inf. (15.95-Inf.)</td> <td>0.00 (0-0.35)</td> </tr> </tbody> </table>	Fibrosis	Cut-off (kPa)	Sensitivity (%)	Specificity (%)	PPV (%)	NPV (%)	+LR	-LR	≥1	5.1	97 (93-100)	91 (77-100)	97 (93-100)	91 (77-100)	10.72 (3.02-47.44)	0.02 (0.006-0.12)	≥2	7.4	100 (82-100)	92 (82-97)	80 (59-92)	100 (93-100)	12.67 (5.23-30.12)	0.00 (0-0.20)	≥3	10.2	100 (65-100)	100 (94-100)	100 (65-100)	100 (94-100)	Inf. (15.95-Inf.)	0.00 (0-0.35)
Fibrosis	Cut-off (kPa)	Sensitivity (%)	Specificity (%)	PPV (%)	NPV (%)	+LR	-LR																										
≥1	5.1	97 (93-100)	91 (77-100)	97 (93-100)	91 (77-100)	10.72 (3.02-47.44)	0.02 (0.006-0.12)																										
≥2	7.4	100 (82-100)	92 (82-97)	80 (59-92)	100 (93-100)	12.67 (5.23-30.12)	0.00 (0-0.20)																										
≥3	10.2	100 (65-100)	100 (94-100)	100 (65-100)	100 (94-100)	Inf. (15.95-Inf.)	0.00 (0-0.35)																										
Serious limitation (risk of bias)	Not serious																																
Publication bias	Not serious																																
Indirectness	Not serious																																
Inconsistency	Not serious																																
Imprecision	Not serious																																
Level of quality for each outcome	Low																																
Reasons to upgrade or downgrade	Not upgrade or downgrade																																

Ref. No. 79	Transient elastography is a useful noninvasive tool for the evaluation of fibrosis in paediatric chronic liver disease (Fitzpatrick E, et al. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2013;56:72-6.)
Study Objective	To compare tools for noninvasive assessment of liver fibrosis in a paediatric cohort (TE/liver biopsy)
Type of study	Prospective cross-sectional study (UK)
No. of study population	N = 101, median age 13.6 years (range 6-18 years), CLD (27 NAFLD and others)
Outcome	The diagnostic accuracy of TE in CLD (NAFLD and others)



Result of outcomes (each outcome)	In NAFLD, · F2 (significant fibrosis) cut-off 6.1 kPa, sensitivity 60%, specificity 78%, AUROC 0.73 · \geq F3 (severe fibrosis) cut-off 6.9 kPa, sensitivity 72%, specificity 85%, AUROC 0.8
Serious limitation (risk of bias)	Serious (small sample size)
Publication bias	Not serious
Indirectness	Not serious
Inconsistency	Not serious
Imprecision	Not serious
Level of quality for each outcome	Very low
Reasons to upgrade or downgrade	Downgrade (small sample size)

Ref. No. 80	Usefulness of transient elastography for non-invasive diagnosis of liver fibrosis in pediatric non-alcoholic steatohepatitis (Kwon YD, et al. J Korean Med Sci. 2019;34:e165.)																
Study Objective	To examine the feasibility and usefulness of FibroScan® in children, as well as to investigate the features of the FibroScan®-based liver profile in obese and non-obese children																
Type of study	Prospective study (Korea)																
No. of study population	N = 106 (59 BMI > P 95 th , obese group, 47 non-obese group) (mean age 10.56 ± 2.62 years)																
Outcome	Useful of Fibroscan in steatosis, fibrosis, correlation to other parameters (LFT, NAFLD fibrosis score, APRI, BARD)																
Result of outcomes (each outcome)	<p>· LSM positive correlation with not only AST levels ($r = 0.525$, $P < 0.001$), ALT levels ($r = 0.594$, $P < 0.001$), and APRI ($r = 0.480$, $P = 0.001$), which are conventional predictive indices for hepatic steatosis and fibrosis, but also with the insulin resistance index homeostasis model assessment for insulin resistance ([HOMA-IR], $r = 0.400$, $P < 0.047$)</p> <p>· Non-obese group: plot logarithmically converted LSM values presented relatively normal distribution.</p> <p>· CAP: P95 = 272 dB/m</p> <p>· LSM: P95 = 5.5 kPa</p> <p>Table 3. Diagnostic Accuracy of Shear Wave Speed c for Detection of Fibrosis Stage</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Index</th> <th>Obese (n = 59)</th> <th>Fibrosis (n = 30)</th> <th>Non - Fibrosis (n = 29)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>NAFLD fibrosis score</td> <td>-3.91 ± 2.07</td> <td>-3.45 ± 2.51</td> <td>-4.39 ± 1.38</td> </tr> <tr> <td>APRI</td> <td>0.91 ± 0.18</td> <td>0.27 ± 0.18^a</td> <td>0.14 ± 0.16^a</td> </tr> <tr> <td>BARD score</td> <td>1.08 ± 1.06</td> <td>0.67 ± 0.80^a</td> <td>1.52 ± 1.12^b</td> </tr> </tbody> </table> <p>Values are presented as mean ± standard deviation. Continuous variables variables were analyzed using the t-test'</p> <p>NAFLD = non-alcoholic fatty liver disease, APRI = AST-to-platelet ratio index, BARD = BMI+AST/ALT ratio + diabetes mellitus, BMI = body mass index, AST = aspartate aminotransferase, ALT = alanine aminotransferase.</p> <p>^a$P = 0.032$; ^b$P = 0.005$.</p>	Index	Obese (n = 59)	Fibrosis (n = 30)	Non - Fibrosis (n = 29)	NAFLD fibrosis score	-3.91 ± 2.07	-3.45 ± 2.51	-4.39 ± 1.38	APRI	0.91 ± 0.18	0.27 ± 0.18 ^a	0.14 ± 0.16 ^a	BARD score	1.08 ± 1.06	0.67 ± 0.80 ^a	1.52 ± 1.12 ^b
Index	Obese (n = 59)	Fibrosis (n = 30)	Non - Fibrosis (n = 29)														
NAFLD fibrosis score	-3.91 ± 2.07	-3.45 ± 2.51	-4.39 ± 1.38														
APRI	0.91 ± 0.18	0.27 ± 0.18 ^a	0.14 ± 0.16 ^a														
BARD score	1.08 ± 1.06	0.67 ± 0.80 ^a	1.52 ± 1.12 ^b														



Serious limitation (risk of bias)	Not serious
Publication bias	Not serious
Indirectness	Not serious
Inconsistency	Not serious
Imprecision	Not serious
Level of quality for each outcome	Low
Reasons to upgrade or downgrade	Not upgrade or downgrade

Ref. No. 81	Combined paediatric NAFLD fibrosis index and transient elastography to predict clinically significant fibrosis in children with fatty liver disease (Alkhoury N, et al. Liver Int. 2013;33:79-85.)
Study Objective	To evaluate the performance of PNFI, TE and their combination in predicting clinically significant fibrosis ($F \geq 2$) in a group of children with biopsy-proven NAFLD
Type of study	Prospective study (US)
No. of study population	67 children with biopsy-proven NAFLD, age 5.5 to 11.3 years
Outcome	Non-invasive tests (PNFI/ TE) to predict significant fibrosis in children with fatty liver disease (compare to histology)
Result of outcomes (each outcome)	<u>$\geq F2$ fibrosis (clinically significant)</u> .PNFI: age, waist circumference [WC] and triglycerides .Fibroscan (Echosens, Paris, France), S probe <u>Cut-off $\geq F2$ (significant fibrosis)</u> .TE: AUC 1 (95% CI, 0.981-1.00), accuracy 100%, cut-off 8.6 kPa .PNFI: AUC 0.75 (95% CI, 0.632-0.820), accuracy 97%, cut-off 8.2 (p = 0.005)
Serious limitation (risk of bias)	Not serious
Publication bias	Not serious
Indirectness	Not serious
Inconsistency	Not serious
Imprecision	Not serious
Level of quality for each outcome	Low
Reasons to upgrade or downgrade	Not upgrade or downgrade



Ref. No. 82	Diagnostic performance of MR elastography for liver fibrosis in children and young adults with a spectrum of liver diseases (Trout AT, et al. Radiology. 2018;287:824-32.)
Study Objective	To assess the diagnostic performance of MR elastography-derived liver stiffness values for liver fibrosis in a pediatric and young adult population with a spectrum of liver disease compared with liver histopathology
Type of study	Retrospective study (US)
No. of study population	86 patients, 49 (57%) were male, median age of 14.2 years (range, 0.3–20.6 years) (patients younger than 21 years of age who underwent MR elastography and liver biopsy within 3 months for indications other than liver transplantation or Fontan palliation of congenital heart disease, 44 (51.2%) patients were diagnosed with fatty liver disease)
Outcome	.The use of MRE to differentiate the fibrotic stages .Diagnostic cut-off for fibrotic stages
Result of outcomes (each outcome)	Distribution of histology (Ludwig stage) of 44 patients: F0 = 14, F1 = 7, F2 = 21, F3 = 2, F4 = 0 Performance of MRE for differentiation of NAFLD stage F0-F1 from \geq F2, at a cut-off of 2.28 kPa .AUC was 0.53 (95% CI, 0.35-0.71) .Sensitivity at 52.2% (95% CI, 39.8-64.5) .Specificity at 71.4% (95% CI, 60.3-82.6) *The relevant of histology and test: unclear
Serious limitation (risk of bias)	Serious (retrospective study, small sample size)
Publication bias	Not serious
Indirectness	Serious (different in population, fatty liver disease 55.8%, various liver disease)
Inconsistency	Not serious
Imprecision	Not able to evaluate
Level of quality for each outcome	Low
Reasons to upgrade or downgrade	Downgrade (small sample size, indirectness)



Ref. No. 83	Magnetic resonance elastography measured shear stiffness as a biomarker of fibrosis in pediatric nonalcoholic fatty liver disease (Schwimmer JB, et al. Hepatology. 2017;66:1474-85.)																																																												
Study Objective	To determine accuracy of MRE for detection of fibrosis and advanced fibrosis in children with NAFLD																																																												
Type of study	Prospective, multi-center study (US)																																																												
No. of study population	N = 90, mean \pm SD of age was 13.1 \pm 2.4 years, all with biopsy-proven																																																												
Outcome	Sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value, and total accuracy of MRE																																																												
Result of outcomes (each outcome)	<p>Histological fibrosis stage, N (%): F0 = 54 (60%), F1 = 24 (26.7%), F2 = 6 (6.7%), F3 = 5 (5.5%), F4 = 1 (1%)</p> <p>Table 2. Cross-Validated Diagnostic Performance by Analysis Method and Fibrosis Outcomes</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Fibrosis</th> <th>Center 1 Manual Analysis</th> <th>Center 2 Manual Analysis</th> <th>Automated Analysis</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4" style="text-align: center;">Any Fibrosis (Stage 0 vs Stages 1 - 4)</td> </tr> <tr> <td>Cut - off</td> <td>2.77</td> <td>2.69</td> <td>2.78</td> </tr> <tr> <td>Sensitivity</td> <td>44.4% (27.9 - 61.9)</td> <td>47.2% (30.4 - 64.5)</td> <td>44.4% (27.9 - 61.9)</td> </tr> <tr> <td>Specificity</td> <td>90.7% (79.7 - 96.9)</td> <td>88.9% (77.4 - 95.8)</td> <td>90.7% (79.7 - 96.9)</td> </tr> <tr> <td>PPV</td> <td>76.2% (52.8 - 91.8)</td> <td>73.9% (51.6 - 89.8)</td> <td>76.2% (52.8 - 91.8)</td> </tr> <tr> <td>NPV</td> <td>71.0% (58.8 - 81.3)</td> <td>71.6% (59.3 - 82.0)</td> <td>71.0% (58.8 - 81.3)</td> </tr> <tr> <td>Total Accuracy</td> <td>72.2% (61.8 - 81.1)</td> <td>72.2% (61.8 - 81.1)</td> <td>72.2% (61.8 - 81.1)</td> </tr> <tr> <td colspan="4" style="text-align: center;">Advanced Fibrosis (Stage 0 - 2 vs Stages 3 - 4)</td> </tr> <tr> <td>Cut - off</td> <td>3.05</td> <td>3.03</td> <td>3.33</td> </tr> <tr> <td>Sensitivity</td> <td>50.0% (11.8 - 88.2)</td> <td>33.3% (4.3 - 77.7)</td> <td>33.3% (4.3 - 77.7)</td> </tr> <tr> <td>Specificity</td> <td>91.7% (83.6 - 96.6)</td> <td>94.0% (86.7 - 98.0)</td> <td>90.5% (82.1 - 95.8)</td> </tr> <tr> <td>PPV</td> <td>30.0% (6.7 - 65.2)</td> <td>28.6% (3.7 - 71.0)</td> <td>20.0% (2.5 - 55.6)</td> </tr> <tr> <td>NPV</td> <td>96.2% (89.4 - 99.2)</td> <td>95.2% (88.1 - 98.7)</td> <td>95.0% (87.7 - 98.6)</td> </tr> <tr> <td>Total Accuracy</td> <td>88.9% (80.5 - 94.5)</td> <td>90.0% (81.9 - 95.3)</td> <td>86.7% (77.9 - 92.9)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Relevance between test and histology: center 1 p = 0.2337, center 2 p = 0.0101, center 3 p = 0.5375</p>	Fibrosis	Center 1 Manual Analysis	Center 2 Manual Analysis	Automated Analysis	Any Fibrosis (Stage 0 vs Stages 1 - 4)				Cut - off	2.77	2.69	2.78	Sensitivity	44.4% (27.9 - 61.9)	47.2% (30.4 - 64.5)	44.4% (27.9 - 61.9)	Specificity	90.7% (79.7 - 96.9)	88.9% (77.4 - 95.8)	90.7% (79.7 - 96.9)	PPV	76.2% (52.8 - 91.8)	73.9% (51.6 - 89.8)	76.2% (52.8 - 91.8)	NPV	71.0% (58.8 - 81.3)	71.6% (59.3 - 82.0)	71.0% (58.8 - 81.3)	Total Accuracy	72.2% (61.8 - 81.1)	72.2% (61.8 - 81.1)	72.2% (61.8 - 81.1)	Advanced Fibrosis (Stage 0 - 2 vs Stages 3 - 4)				Cut - off	3.05	3.03	3.33	Sensitivity	50.0% (11.8 - 88.2)	33.3% (4.3 - 77.7)	33.3% (4.3 - 77.7)	Specificity	91.7% (83.6 - 96.6)	94.0% (86.7 - 98.0)	90.5% (82.1 - 95.8)	PPV	30.0% (6.7 - 65.2)	28.6% (3.7 - 71.0)	20.0% (2.5 - 55.6)	NPV	96.2% (89.4 - 99.2)	95.2% (88.1 - 98.7)	95.0% (87.7 - 98.6)	Total Accuracy	88.9% (80.5 - 94.5)	90.0% (81.9 - 95.3)	86.7% (77.9 - 92.9)
Fibrosis	Center 1 Manual Analysis	Center 2 Manual Analysis	Automated Analysis																																																										
Any Fibrosis (Stage 0 vs Stages 1 - 4)																																																													
Cut - off	2.77	2.69	2.78																																																										
Sensitivity	44.4% (27.9 - 61.9)	47.2% (30.4 - 64.5)	44.4% (27.9 - 61.9)																																																										
Specificity	90.7% (79.7 - 96.9)	88.9% (77.4 - 95.8)	90.7% (79.7 - 96.9)																																																										
PPV	76.2% (52.8 - 91.8)	73.9% (51.6 - 89.8)	76.2% (52.8 - 91.8)																																																										
NPV	71.0% (58.8 - 81.3)	71.6% (59.3 - 82.0)	71.0% (58.8 - 81.3)																																																										
Total Accuracy	72.2% (61.8 - 81.1)	72.2% (61.8 - 81.1)	72.2% (61.8 - 81.1)																																																										
Advanced Fibrosis (Stage 0 - 2 vs Stages 3 - 4)																																																													
Cut - off	3.05	3.03	3.33																																																										
Sensitivity	50.0% (11.8 - 88.2)	33.3% (4.3 - 77.7)	33.3% (4.3 - 77.7)																																																										
Specificity	91.7% (83.6 - 96.6)	94.0% (86.7 - 98.0)	90.5% (82.1 - 95.8)																																																										
PPV	30.0% (6.7 - 65.2)	28.6% (3.7 - 71.0)	20.0% (2.5 - 55.6)																																																										
NPV	96.2% (89.4 - 99.2)	95.2% (88.1 - 98.7)	95.0% (87.7 - 98.6)																																																										
Total Accuracy	88.9% (80.5 - 94.5)	90.0% (81.9 - 95.3)	86.7% (77.9 - 92.9)																																																										
Serious limitation (risk of bias)	Not serious																																																												
Publication bias	Not serious																																																												
Indirectness	Serious (difference in intervention, incomplete MRE 5%)																																																												
Inconsistency	Not serious																																																												
Imprecision	Not able to evaluate																																																												
Level of quality for each outcome	Low																																																												
Reasons to upgrade or downgrade	Not upgrade or downgrade																																																												



Ref. No. 85	The evaluation of hepatic fibrosis scores in children with nonalcoholic fatty liver disease (Mansoor S, et al. Dig Dis Sci. 2015;60:1440-7.)
Study Objective	To assess the utility of fibrosis scores (AST/ALT ratio, AST/platelet ratio index [APRI], NAFLD fibrosis score [NFS], and FIB-4 index) in predicting different stages of fibrosis among American children
Type of study	Multicenter retrospective study (US)
No. of study population	92 children with biopsy-proven NAFLD (mean age 13.3 ± 3 years, female 33%)
Outcome	The performance of the different noninvasive hepatic fibrosis scores for prediction of presence of fibrosis
Result of outcomes	<ul style="list-style-type: none"> .Eleven (12 %) subjects had no fibrosis, 35 (38 %) had fibrosis score of 1, 26 (28 %) had fibrosis score of 2, and 20 (22 %) had a score of 3 .Any fibrosis (F1–F4) consisting of 78 subjects (84.5 %); significant fibrosis (F2–F4) consisting of 46 subjects (50 %) and advanced fibrosis (F3-4) consisting of 22 subjects in total (47.8 %) .ROC analysis <ul style="list-style-type: none"> .AST/ALT; any fibrosis 0.572 (95% CI, 0.350-0.793), significant fibrosis 0.585 (0.466-0.703), advanced fibrosis 0.441 (0.316-0.565) .APRI; any fibrosis 0.800 (0.695-0.904), significant fibrosis 0.666 (0.553- 0.778), advanced fibrosis 0.628 (0.478-0.778) .NAFLD fibrosis score; any fibrosis 0.470 (0.259-0.681), significant fibrosis 0.554 (0.435-0.673), advanced fibrosis 0.521 (0.385-0.657) .FIB-4 index; any fibrosis 0.547 (0.375-0.719), significant fibrosis 0.686 (0.576-0.797), advanced fibrosis 0.367 (0.231-0.503) .APRI had a fair diagnostic accuracy for the presence of any fibrosis and poor diagnostic accuracy for significant or advanced fibrosis .AST/ALT, NFS, and FIB-4 index all either had poor diagnostic accuracy or failed to diagnose the presence of any, significant, or advanced fibrosis
Serious limitation (risk of bias)	Serious (small sample size)
Publication bias	Not serious
Indirectness	Not serious
Inconsistency	Not able to evaluate
Imprecision	Serious (wide range of 95% CI)
Level of quality for each outcome	Low
Reasons to upgrade or downgrade	Downgrade (small sample size, imprecision)

Ref. No. 86	The development of the pediatric NAFLD fibrosis score (PNFS) to predict the presence of advanced fibrosis in children with nonalcoholic fatty liver disease (Alkhoury N, et al. PloS one. 2014;9:e104558.)
Study Objective	To assess the utility of commonly used adult fibrosis scores in pediatric NAFLD (PNFS, APRI, NAFLD Fibrosis Score and FIB-4 Index) and to develop a pediatric specific fibrosis score that can predict advanced fibrosis
Type of study	A large cohort (Rome, Italy)



No. of study population	242 pediatric patients with biopsy-proven NAFLD
Outcome	The AUROC
Result of outcomes	<ul style="list-style-type: none"> .The AUROC for PNFS; 0.74 (95% CI, 0.66–0.82) .Cut-off of PNFS 26%: specificity, sensitivity, positive and negative predictive values of 92%, 31%, 41% and 88%, respectively (high specificity) .Cut-off of PNFS 8%: specificity, sensitivity, positive and negative predictive values of 33%, 97%, 20% and 99%, respectively (high sensitivity) .The AUROC for APRI, NAFLD Fibrosis Score and FIB-4 Index; 0.67, 0.64, 0.60 respectively
Serious limitation (risk of bias)	Not serious
Publication bias	Not serious
Indirectness	Not serious
Inconsistency	Not able to evaluate
Imprecision	Serious (no data of 95% CI in APRI, NAFLD Fibrosis Score and FIB-4 Index)
Level of quality for each outcome	Low
Reasons to upgrade or downgrade	Downgrade (imprecision)

Ref. No. 87	A clinical model to predict fibrosis on liver biopsy in paediatric subjects with nonalcoholic fatty liver disease (Kulkarni S, et al. Clin Obes. 2021;11:e12472.)
Study Objective	To identify non-invasive parameters to predict advanced NAFLD and fibrosis (novel scoring system, AST: PLAT, APRI and FIB-4)
Type of study	Retrospective study (US)
No. of study population	55 patients, age 3–21 years, had biopsy-confirmed NAFLD (-mean age 13 years 5 months, male 65%)
Outcome	The AUROC analysis for the events NAS ≥ 4 and fibrosis ≥ 2
Result of outcomes	<p>Histological features; fibrosis scores (0–4)</p> <ul style="list-style-type: none"> .Based on liver biopsy, 13 (23.6%) had stage 0 fibrosis, 25 patients (45.4%) had stage 1 fibrosis, 11 (20%) had stage 2 fibrosis and 4(7.3%) had stage 3 fibrosis, 2 (3.6%) patients were found to have cirrhosis. <p>Novel scoring system = $\text{AST} [\text{BMI} \times 0.07, \text{GGT} \times 0.04, 25\text{-OH Vitamin D} \times (-0.5), \text{Platelets} \times (-0.03)]$</p> <ul style="list-style-type: none"> .AUC for novel scoring system predicted significant fibrosis (fibrosis score ≥ 2); 0.945 (p = 0.0082) .AUC for other models to predict significant fibrosis; AST: PLAT, APRI and FIB-4 were: 0.689, 0.688, and 0.72 respectively
Serious limitation (risk of bias)	Serious (small sample size)



Publication bias	Not serious
Indirectness	Not serious
Inconsistency	Not able to evaluate
Imprecision	Serious (no data of 95% CI)
Level of quality for each outcome	Low
Reasons to upgrade or downgrade	Downgrade (small sample size, imprecision)

Ref. No. 88	Non-invasive diagnostic test for advanced fibrosis in adolescents with non-alcoholic fatty liver disease (Mosca A, et al. Front Pediatr. 2022;10:885576.)
Study Objective	To evaluate the usefulness of fibrosis scores (aspartate aminotransferase/Platelet Index [APRI], FIB-4, NAFLD Fibrosis Score [NFS]) in predicting different degrees of fibrosis among children with biopsy-proven NAFLD
Type of study	Retrospective study (Italy)
No. of study population	286 adolescents with biopsy-proven NAFLD (mean age 14.3 years \pm 2.5, male 53.6%)
Outcome	The AUROC, sensitivity, specificity, PPV, and NPV of non-invasive diagnostic test for advanced fibrosis
Result of outcomes	<ul style="list-style-type: none"> . 140 (49.3%) patients had F (fibrosis score) = 1, 31 (10.8%) had F = 2 and 2 (0.66%) had F = 3 . The area under the curve (AUROC); APRI (0.61, 95% CI 0.556-0.679, $p < 0.001$), NFS (0.53; 95% CI, 0.510-0.635, $p = 0.05$) and FIB-4 (0.54; 95% CI, 0.482-0.608, $p = 0.12$) . PPV and NPV values for detecting any fibrosis ($F > 1$); APRI had a PPV of 62.77% (95% CI 57.96–67.35) and an NPV of 52.01% (95% CI 46.54–57.43), FIB-4 and NFS showed the same PPV (62%; 95% CI, 57–67) and NPV (52%; 95% CI, 46.5–57.4) . APRI scores perform better than NFS and FIB-4 for identifying significant fibrosis in patients with NAFLD but do not have PPVs so high to be considered diagnostic tool.
Serious limitation (risk of bias)	Not serious
Publication bias	Not serious
Indirectness	Not serious
Inconsistency	Not able to evaluate
Imprecision	Not serious
Level of quality for each outcome	Low
Reasons to upgrade or downgrade	Not upgrade or downgrade



Ref. No. 89	Diagnostic accuracy of fibrosis tests in children with non- alcoholic fatty liver disease: A systematic review (Draijer LG, et al. Liver Int. 2021;41:2087-100.)																																																																																									
Study Objective	To evaluate the diagnostic accuracy of non-invasive methods for staging liver fibrosis in children with NAFLD																																																																																									
Type of study	A systematic review																																																																																									
No. of study population	20 studies with a total of 1,787 NAFLD subjects (3 studies of SWE; 2 of studies are ref 1, ref 2 in this assessment form); mean age range 8.5 to 14.1 years (time interval between liver biopsy and test 0 day-6 months)																																																																																									
Outcome	Sensitivity, specificity, AUC of fibrosis test																																																																																									
Result of outcomes (each outcome)	<p>Table 1 Characteristic of studies about SWE</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Author, year</th> <th>Population</th> <th>Histological scoring system</th> <th>Time interval (liver biopsy and test)</th> <th>N</th> <th>Target condition/ N (%)</th> <th>Mean age, year (SD)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Phelps, 2016</td> <td>Various liver diseases</td> <td>METAVIR and NASH CRN</td> <td>0 days</td> <td>5</td> <td>≥F1/4 (80)</td> <td>11.2 (2.7)</td> </tr> <tr> <td>Garcovich, 2017</td> <td>Biopsy-proven NASH</td> <td>Brunt</td> <td>within 6 m</td> <td>68</td> <td>≥F2/16 (24)</td> <td>12.6 (2.5)</td> </tr> <tr> <td>Farmakis, 2019</td> <td>Various liver diseases</td> <td>METAVIR, Ishak and NASH CRN</td> <td>within 1 m</td> <td>33</td> <td>≥F1/26 (79)</td> <td>13.3 (3.4)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Table 2 Studies of SWE on detecting mild fibrosis</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="8">Detecting mild fibrosis (≥F1)</th> </tr> <tr> <th>Study, year</th> <th>Test</th> <th>AUC (95%CI)</th> <th>Threshold</th> <th>Sens (95%CI)</th> <th>Spec (95%CI)</th> <th>PPV (95%CI)</th> <th>NPV (95%CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Phelps, 2016</td> <td>Point SWE (Siemens Acuson S3000)</td> <td>0.75 (0.33- 1.00)</td> <td>≥1.7 m/s</td> <td>75 (19-99)</td> <td>100 (3-100)</td> <td>100</td> <td>50 (15-85)</td> </tr> <tr> <td>Garcovich, 2017</td> <td>SWE (Aixplorer US system)</td> <td>0.924 (0.86- 0.98)</td> <td>≥5.1 kPa</td> <td>86</td> <td>95</td> <td>98</td> <td>72</td> </tr> <tr> <td>Farmakis, 2019</td> <td>2D-SWE (GE LOGIQ E9 system)</td> <td>0.554 (0.339- 0.768)</td> <td>≥1.29 m/s</td> <td>83 (60-95)</td> <td>27 (6-61)</td> <td>69 (60-77)</td> <td>43 (17-74)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Table 3 Studies of SWE on detecting significant fibrosis</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="7">Detecting significant fibrosis (≥F2)</th> </tr> <tr> <th>Study, year</th> <th>AUC (95% CI)</th> <th>Threshold</th> <th>Sens (95% CI)</th> <th>Spec (95% CI)</th> <th>PPV (95% CI)</th> <th>NPV (95% CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Garcovich, 2017</td> <td>0.966 (0.95-0.99)</td> <td>≥6.7 kPa</td> <td>88 (62-98)</td> <td>96 (87-100)</td> <td>88 (64-99)</td> <td>96 (87-98)</td> </tr> </tbody> </table>	Author, year	Population	Histological scoring system	Time interval (liver biopsy and test)	N	Target condition/ N (%)	Mean age, year (SD)	Phelps, 2016	Various liver diseases	METAVIR and NASH CRN	0 days	5	≥F1/4 (80)	11.2 (2.7)	Garcovich, 2017	Biopsy-proven NASH	Brunt	within 6 m	68	≥F2/16 (24)	12.6 (2.5)	Farmakis, 2019	Various liver diseases	METAVIR, Ishak and NASH CRN	within 1 m	33	≥F1/26 (79)	13.3 (3.4)	Detecting mild fibrosis (≥F1)								Study, year	Test	AUC (95%CI)	Threshold	Sens (95%CI)	Spec (95%CI)	PPV (95%CI)	NPV (95%CI)	Phelps, 2016	Point SWE (Siemens Acuson S3000)	0.75 (0.33- 1.00)	≥1.7 m/s	75 (19-99)	100 (3-100)	100	50 (15-85)	Garcovich, 2017	SWE (Aixplorer US system)	0.924 (0.86- 0.98)	≥5.1 kPa	86	95	98	72	Farmakis, 2019	2D-SWE (GE LOGIQ E9 system)	0.554 (0.339- 0.768)	≥1.29 m/s	83 (60-95)	27 (6-61)	69 (60-77)	43 (17-74)	Detecting significant fibrosis (≥F2)							Study, year	AUC (95% CI)	Threshold	Sens (95% CI)	Spec (95% CI)	PPV (95% CI)	NPV (95% CI)	Garcovich, 2017	0.966 (0.95-0.99)	≥6.7 kPa	88 (62-98)	96 (87-100)	88 (64-99)	96 (87-98)
Author, year	Population	Histological scoring system	Time interval (liver biopsy and test)	N	Target condition/ N (%)	Mean age, year (SD)																																																																																				
Phelps, 2016	Various liver diseases	METAVIR and NASH CRN	0 days	5	≥F1/4 (80)	11.2 (2.7)																																																																																				
Garcovich, 2017	Biopsy-proven NASH	Brunt	within 6 m	68	≥F2/16 (24)	12.6 (2.5)																																																																																				
Farmakis, 2019	Various liver diseases	METAVIR, Ishak and NASH CRN	within 1 m	33	≥F1/26 (79)	13.3 (3.4)																																																																																				
Detecting mild fibrosis (≥F1)																																																																																										
Study, year	Test	AUC (95%CI)	Threshold	Sens (95%CI)	Spec (95%CI)	PPV (95%CI)	NPV (95%CI)																																																																																			
Phelps, 2016	Point SWE (Siemens Acuson S3000)	0.75 (0.33- 1.00)	≥1.7 m/s	75 (19-99)	100 (3-100)	100	50 (15-85)																																																																																			
Garcovich, 2017	SWE (Aixplorer US system)	0.924 (0.86- 0.98)	≥5.1 kPa	86	95	98	72																																																																																			
Farmakis, 2019	2D-SWE (GE LOGIQ E9 system)	0.554 (0.339- 0.768)	≥1.29 m/s	83 (60-95)	27 (6-61)	69 (60-77)	43 (17-74)																																																																																			
Detecting significant fibrosis (≥F2)																																																																																										
Study, year	AUC (95% CI)	Threshold	Sens (95% CI)	Spec (95% CI)	PPV (95% CI)	NPV (95% CI)																																																																																				
Garcovich, 2017	0.966 (0.95-0.99)	≥6.7 kPa	88 (62-98)	96 (87-100)	88 (64-99)	96 (87-98)																																																																																				
Serious limitation (risk of bias)	Serious (no RCT)																																																																																									
Publication bias	Not serious																																																																																									
Indirectness	Not serious																																																																																									
Inconsistency	Not able to evaluate (no I ² reported)																																																																																									
Imprecision	Not serious																																																																																									
Level of quality for each outcome	Moderate																																																																																									
Reasons to upgrade or downgrade	Downgrade (not able to evaluate inconsistency, no RCT)																																																																																									



4. การรักษาโดยไม่ใช้ยา (nonpharmacologic treatment)

Ref. No. 44	Association between alanine aminotransferase as surrogate of fatty liver disease and physical activity and sedentary time in adolescents with obesity (Julian V, et al. Eur J Pediatr. 2022;181:3119-29.)
Study Objective	To compare patterns of sedentary (SED) time (more sedentary, SED+ vs less sedentary, SED-), moderate to vigorous physical activity (MVPA) time (more active, MVPA+ vs less active, MVPA-), and combinations of behaviors (SED-/MVPA+, SED-/MVPA-, SED+/MVPA+, SED+/MVPA-) regarding nonalcoholic fatty liver diseases (NAFLD) markers
Type of study	Cross-sectional study (Europe)
No. of study population	134 children and adolescents with obesity (13.4 ± 2.2 years; 10-17 years, Tanner stage III-IV)
Outcome	<ul style="list-style-type: none"> Compare patterns of Sedentary (SED), Moderate to vigorous physical activity (MVPA), and combinations of SED and MVPA times regarding ALT, GGT, AST and AST/ALT ratio, and Liver fat content (LFC) Investigate correlations between SED time, PA levels, and NAFLD markers in children and adolescents with obesity
Result of outcomes (each outcome)	<ul style="list-style-type: none"> Hepatic health was better in SED- [lower ALT, GGT, and MRI-LFC ($p < 0.05$), higher AST/ALT ($p < 0.01$)] vs SED+ and in MVPA+ [lower ALT ($p < 0.05$), higher AST/ALT ($p < 0.01$)] vs MVPA- groups after adjustment for age, gender, and Tanner stages. SED-/MVPA+ group had the best hepatic health. SED-/MVPA- group had lower ALT and GGT and higher AST/ALT ($p < 0.05$) in comparison with SED+/MVPA+ group independently of BMI. SED time was positively associated with biochemical (high ALT, low AST/ALT ratio) and imaging (high MRI-LFC) markers independently of MVPA. MVPA time was associated with biochemical markers (low ALT, high AST/ALT) but these associations were no longer significant after adjustment for SED time.
Serious limitation (risk of bias)	Not serious
Publication bias	Not serious
Indirectness	Not serious
Inconsistency	Not serious
Imprecision	Not serious
Level of quality for each outcome	Low
Reasons to upgrade or downgrade	Not upgrade or downgrade



Ref. No. 90	A multidisciplinary clinical program is effective in stabilizing BMI and reducing transaminase levels in pediatric patients with NAFLD (DeVore S, et al. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2013;57:119-23.)
Study Objective	To evaluate outcomes of lifestyle management from multidisciplinary clinical program
Type of study	Prospective cohort study (US)
No. of study population	83 patients (1-year follow up), 39 patients (completed 1-year follow-up) The patients were obese (BMI >95 percentile), 76% were severely obese (BMI >99 percentile).
Outcome	Weight and BMI change, AST, ALT, lipid profile, insulin
Result of outcomes (each outcome)	.Decreased mean BMI z score (-0.1 U, p < 0.05) .Decreased mean ALT levels (-36 U/L), AST levels (-22 U/L), p < 0.05
Serious limitation (risk of bias)	Serious (follow-up rate 47%)
Publication bias	Not serious
Indirectness	Not serious
Inconsistency	Not able to evaluate
Imprecision	Not able to evaluate
Level of quality for each outcome	Low
Reasons to upgrade or downgrade	Downgrade (loss follow-up > 20%)

Ref. No. 91	Effects of obesity reduction on transient elastography-based parameters in pediatric non-alcoholic fatty liver disease (Isoura Y, et al. Obes Res Clin Pract. 2020;14:473-8.)
Study Objective	To clarify the effects of obesity reduction on non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) in obese children
Type of study	Descriptive study
No. of study population	.26 pediatric patients (26 boys; median age, 13.0 years; range, 6.4–16.6 years) .Age-appropriate diet and exercise, met with a dietitian and received education on age-appropriate calorie intake and macronutrient composition and short-term weight control by admission to hospital)
Outcome	Reductions in body weight, BMI percentile, CAP, and LS (liver stiffness)



Result of outcomes (each outcome)	<ul style="list-style-type: none"> 10/26 subjects failed to reduce their body weight with regular hospital visit-supported self-directed weight control and were admitted to hospital. <p><u>Multivariate analysis result</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Baseline CAP ($p = 0.003$) and reduction in weight ($p = 0.04$) were significantly associated with CAP reduction, whereas reduction in weight ($p = 0.01$) and alanine aminotransferase ($p = 0.02$) were significantly associated with LS reduction. Short-term weight control by hospital admission (24.9 ± 9.5 days) provided significantly higher reduction in weight and BMI percentile (both $p < 0.0001$) and was associated with reduction of CAP and LS ($p = 0.04$ and 0.01)
Serious limitation (risk of bias)	Serious (all male, small sample size)
Publication bias	Not serious
Indirectness	Not serious
Inconsistency	Not able to evaluate
Imprecision	Not able to evaluate
Level of quality for each outcome	Very low
Reasons to upgrade or downgrade	Downgrade (small sample size and sex preference)

Ref. No. 92	Health outcomes of youth in clinical pediatric weight management programs in POWER (Kumar S, et al. J Pediatr. 2019;208:57-65.e4.)
Study Objective	<ul style="list-style-type: none"> To describe changes in BMI To describe the changes in cardiometabolic risk factors as reflected by blood pressure measurements and laboratory measures (including ALT)
Type of study	Multicenter prospective observational cohort study (US)
No. of study population	6,454 children and adolescents (2-18 years of age) (median age 11 years [IQR, 9-14 years]; 53% white, 32% Hispanic; 73% with severe obesity)
Outcome	The change in BMI, BP, ALT, TG, HbA1c
Result of outcomes (each outcome)	<ul style="list-style-type: none"> Patients with normalization of an initially abnormal ALT at 6 months had significantly greater improvement in %BMIp95 than those with persistent abnormality in the ALT (median, -5.2 vs -1.35; adjusted $p = 0.002$). Youth with an increase in ALT from a normal value at baseline to an abnormal value at 6 months had a significant worsening in %BMIp95, whereas those who had persistently normal ALT showed improvement in %BMIp95 (median, 0.48 vs -2.5; adjusted $p = 0.006$).



Serious limitation (risk of bias)	Not serious
Publication bias	Not serious
Indirectness	Not serious
Inconsistency	Not able to evaluate
Imprecision	Not able to evaluate
Level of quality for each outcome	Moderate
Reasons to upgrade or downgrade	Not upgrade or downgrade

Ref. No. 93	Effect of vitamin E on aminotransferase levels and insulin resistance in children with non-alcoholic fatty liver disease (Nobili V, et al. Aliment Pharmacol Ther. 2006;24:1553-61.)
Study Objective	To compare the effect of a nutritional program alone or combined with alpha-tocopherol and ascorbic acid on alanine aminotransferase (ALT) levels, and insulin resistance (IR) in biopsy-proven NAFLD children
Type of study	RCT (Italy) <ul style="list-style-type: none"> Nutritional counselling consisted of a low-calorie diet for subjects with a BMI \geq 85th percentile and an iso-calorie diet for normal weight subjects. A 12-month double-blind treatment of nutritional counselling plus placebo (group A) or diet plus oral vitamin supplementation [vitamin E 600 IU/day and vitamin C 500 mg/day (group B)]
No. of study population	88 patients (placebo = 43, intervention = 45) Group A1 (weight loss \geq 20% of excessive body weight) = 29, group A2 = 14, group B1 (weight loss \geq 20% of excessive body weight) = 37, group B2 = 8
Outcome	Alanine aminotransferase (ALT) levels and insulin resistance (IR)
Result of outcomes (each outcome)	<p><u>At month 12 (comparison between group A and B)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ALT (32.67 \pm 8.09 vs. 32.18 \pm 11.39 IU/L; p = NS) HOMA-IR (1.52 \pm 0.66 vs. 1.84 \pm 0.95 IU/L; p = NS) Weight loss (32% vs. 35%; p = NS) <p><u>Among subjects who lost \geq 20% of EBW:</u> ALT and body weight percentage changes were significantly related ($r(o) = 0.260$; p = 0.03).</p> <p><u>Among subject who lost weight > 1 kg:</u> ALT decreased by 36% (59.13 \pm 4.11 vs. 30.27 \pm 1.46 IU/L; p \leq 0.001) in group A and 42% (68.19 \pm 5.68 vs. 31.92 \pm 1.92 IU/L; p \leq 0.0001) in group B.</p>
Serious limitation (risk of bias)	Serious (small sample size in each group)



Publication bias	Not serious
Indirectness	Not serious
Inconsistency	Not able to evaluate
Imprecision	Not able to evaluate
Level of quality for each outcome	Moderate
Reasons to upgrade or downgrade	Downgrade (small sample size)

Ref. No. 94	NAFLD in children: A prospective clinical-pathological study and effect of lifestyle advice (Nobili V, et al. Hepatology. 2006;44:458-65.)
Study Objective	To determine the beneficial effects of lifestyle intervention with diet and physical exercise in children with NAFLD
Type of study	Prospective cohort study (Italy)
No. of study population	84 untreated patients (59 male, 25 female) with a mean age of 11.7 ± 3.3 years (range, 3-18.8) (All patients and guardians participated in a 1-hour nutritional counseling, prescribed a balanced, low-calorie diet with 25-30 kcal/kg/d; carbohydrate 50%-60%, fat 23%-30%, protein 15%-20% and moderate exercise program of aerobic exercise for 30-45 min/d at least 3 times a week)
Outcome	The change in BMI, BP, AST, ALT, lipid profile, insulin
Result of outcomes (each outcome)	. Increased liver fibrosis was present in 49 (58.1%) patients and was independently associated with obesity (OR 2.7; 95% CI, 1.2-6.2) and age (1-year increase; OR 1.2; 95% CI, 1.04-1.5). . Overall, patients losing $\geq 5\%$ of body weight had higher improvements in ALT levels (-35 ± 33 vs -20 ± 20 IU/L, respectively; $p < 0.05$).
Serious limitation (risk of bias)	Not serious
Publication bias	Not serious
Indirectness	Not serious
Inconsistency	Not able to evaluate
Imprecision	Not able to evaluate
Level of quality for each outcome	Moderate
Reasons to upgrade or downgrade	Not upgrade or downgrade



Ref. No. 95	The effect of weight loss on pediatric nonalcoholic fatty liver disease (St-Jules DE, et al. ISRN Gastroenterol. 2013;2013:398297.)
Study Objective	To evaluate the effectiveness of weight loss on reducing serum alanine aminotransferase (ALT) in pediatric NAFLD
Type of study	Descriptive study (US)
No. of study population	81 overweight pediatric patients (70 male; median age 14.1 years; range 11.2–16.2 years) Follow-up data was available for: .47/81 (58%) from 1–4 months .26/81 (32%) from 5–8 months .19/81 (23%) from 9–12 months .19/81 (23%) beyond one year
Outcome	The relationship between the change in body weight and BMI z-score, and the change in ALT
Result of outcomes (each outcome)	Reduction of ALT level (U/L) among subjects with follow-up data of .1–4 months: -32 ± 66 ($p = 0.016$) .5–8 months: -30 ± 65 ($p = 0.134$) .9–12 months: -37 ± 75 ($p = 0.157$) .Beyond one year: -45 ± 69 ($p = 0.014$) (Neither was body weight (-0.2 to +7.1 kg) or BMI z-score (-0.12 to -0.05) significantly reduced, nor were changes in these variables associated with the change in alanine aminotransferase.)
Serious limitation (risk of bias)	Serious (small sample size in each follow-up period)
Publication bias	Not serious
Indirectness	Not serious
Inconsistency	Not able to evaluate
Imprecision	Not able to evaluate
Level of quality for each outcome	Very low
Reasons to upgrade or downgrade	Downgrade (small sample size in each follow-up period)



Ref. No. 96	Lifestyle intervention and antioxidant therapy in children with nonalcoholic fatty liver disease: A randomized, controlled trial (Nobili V, et al. Hepatology. 2008;48:119-28.)
Study Objective	.Primary objective: change in liver histology on repeated biopsy at 24 months .Secondary end points: changes in bodyweight, liver enzymes, and insulin sensitivity
Type of study	RCT (Italy)
No. of study population	53 patients with biopsy-proven NAFLD (placebo = 28, intervention = 25) .Nutritional counselling consisted of a low-calorie diet for subjects with BMI \geq 85th percentile and an iso-calorie diet for normal weight subjects. .A 24-month double-blind treatment of nutritional counselling plus placebo (group A) or diet plus oral vitamin supplementation [vitamin E 600 IU/day and vitamin C 500 mg/day (group B)
Outcome	Alanine aminotransferase (ALT) levels, insulin resistance (IR), liver histology
Result of outcomes (each outcome)	.The median weight loss and BMI were similar in the placebo and antioxidant groups (-4.75 [range, -16 to 4.0] versus -5.5 [range, -12.2 to 0.4] kg, $p = 0.9$ and -2.88 [range, -7.6 to 0.69] versus -3.5 [range, -5.32 to 0.52] kg/m ² , $p = 0.3$, respectively). .A significant improvement was noted in both groups in grade of steatosis, lobular inflammation, and hepatocyte ballooning, and in the mean NAFLD activity score. .Correlation between ALT and % change in BMI: $r_0 = -0.062$ ($p = 0.57$) .Correlation between AST and % change in BMI: $r_0 = 0.075$ ($p = 0.49$)
Serious limitation (risk of bias)	Serious (small sample size)
Publication bias	Not serious
Indirectness	Not serious
Inconsistency	Not able to evaluate
Imprecision	Not able to evaluate
Level of quality for each outcome	Moderate
Reasons to upgrade or downgrade	Downgrade (small sample size)

Ref. No. 97	Important food sources of fructose-containing sugars and non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis of controlled trials (Lee D, et al. Nutrients. 2022;14:2846.)
Study Objective	To evaluate the effect of fructose-containing sugars by food source at different levels of energy control on non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) markers
Type of study	Systematic review and meta-analysis of controlled trials
No. of study population	51 reports (75 trial comparisons, N = 2,059) of 10 food sources (sugar-sweetened beverages (SSBs); sweetened dairy alternative; 100% fruit juice; fruit; dried fruit; mixed fruit sources; sweets and desserts; added nutritive sweetener; honey; and mixed sources with SSBs) in predominantly healthy mixed weight or overweight/obese younger adults



Outcome	<ul style="list-style-type: none"> Primary outcome was intrahepatocellular lipid (IHCL) Secondary outcomes were alanine aminotransferase (ALT) and aspartate aminotransferase (AST) (effect of fructose-containing sugars: substitution, addition, subtraction, ad libitum)
Result of outcomes (each outcome)	<ul style="list-style-type: none"> Total fructose-containing sugars increased IHCL (standardized mean difference = 1.72 [95% CI, 1.08 to 2.36], $p < 0.001$) in addition trials and decreased AST in subtraction trials with no effect on any outcome in substitution or ad libitum trials. There was evidence of influence by food source with SSBs increasing IHCL and ALT in addition trials and mixed sources (with SSBs) decreasing AST in subtraction trials. The certainty of evidence was high for the effect on IHCL and moderate for the effect on ALT for SSBs in addition trials, low for the effect on AST for the removal of energy from mixed sources (with SSBs) in subtraction trials, and generally low to moderate for all other comparisons.
Serious limitation (risk of bias)	Not serious
Publication bias	Not serious
Indirectness	Not serious
Inconsistency	Not serious
Imprecision	Not serious
Level of quality for each outcome	High
Reasons to upgrade or downgrade	Not upgrade or downgrade

Ref. No. 98	Effect of a low free sugar diet vs usual diet on nonalcoholic fatty liver disease in adolescent boys: A randomized clinical trial (Schwimmer JB, et al. JAMA. 2019;321:256-65.)
Study Objective	To determine the effects of a diet low in free sugars (those sugars added to foods and beverages and occurring naturally in fruit juices) in adolescent boys with NAFLD
Type of study	Open-label, 8 week randomized clinical trial (US)
No. of study population	<ul style="list-style-type: none"> 20 cases in intervention group: restrict free sugar intake less than 3% of daily calories 20 cases in control group
Outcome	<ul style="list-style-type: none"> Primary outcome was change in hepatic steatosis estimated by magnetic resonance imaging proton density fat fraction (MRI-PDFF) measurement between baseline and 8 weeks. The minimal clinically important difference in hepatic steatosis was assumed to be 4%. There were 12 secondary outcomes, including change in alanine aminotransferase (ALT) level and diet adherence.



Result of outcomes (each outcome)	<ul style="list-style-type: none"> · The mean decreased in hepatic steatosis from baseline to week 8 was significantly greater for the intervention diet group (25% to 17%) vs the usual diet group (21% to 20%) and the adjusted week 8 mean difference was ๘6.23% (95% CI, ๘9.45% to ๘3.02%; $p < 0.001$). · The geometric mean decrease in ALT level from baseline to 8 weeks was significantly greater for the intervention diet group (103 U/L to 61 U/L) vs the usual diet group (82 U/L to 75 U/L) and the adjusted ratio of the geometric means at week 8 was 0.65 U/L (95% CI, 0.53-0.81 U/L; $p < 0.001$). · Adherence to the diet was high in the intervention diet group (18 of 20 reported intake of <3% of calories from free sugar during the intervention).
Serious limitation (risk of bias)	Serious (small sample size)
Publication bias	Not serious
Indirectness	Not serious
Inconsistency	Not serious
Imprecision	Not serious
Level of quality for each outcome	Moderate
Reasons to upgrade or downgrade	Downgrade (small sample size)

Ref. No. 99	<p>Dietary sugar restriction reduces hepatic de novo lipogenesis (DNL) in adolescent boys with fatty liver disease (Cohen CC, et al. J Clin Invest. 2021;131:e150996.)</p>
Study Objective	To evaluate the effects of 8 weeks of dietary sugar restriction on hepatic DNL in adolescent boys (11-16 years) with NAFLD
Type of study	RCT (US) Treatment group; low sugar diet × 8 weeks (16 cases), reduced sugar from 9.9 to 1.1% Control group; usual diet × 8 weeks (13 cases)
No. of study population	Adolescent boys with NAFLD (N = 29)
Outcome	<ul style="list-style-type: none"> · Hepatic DNL · Correlations between DNL and change in hepatic fat (MRI-PDFF) and other metabolic outcomes (fasting insulin, glucose concentration, lipids, liver enzymes) (Hepatic DNL was measured as percentage contribution to plasma triglyceride palmitate using a 7-day metabolic labeling protocol with heavy water) (Hepatic fat was measured by magnetic resonance imaging—proton density fat fraction)



Result of outcomes (each outcome)	<ul style="list-style-type: none"> · Hepatic DNL was significantly decreased in the treatment group (from 34.6% to 24.1%) versus the control group (33.9% to 34.6%) (adjusted week 8 mean difference: -10.6% [95% CI, -19.1%, -2.0%]), which was paralleled by greater decreases in hepatic fat (25.5% to 17.9% vs. 19.5% to 18.8%) and fasting insulin (44.3 to 34.7 vs. 35.5 to 37.0 μ IU/mL). · Percentage change in DNL during the intervention correlated significantly with changes in free-sugar intake ($r = 0.48$, $p = 0.011$), insulin ($r = 0.40$, $p = 0.047$), and alanine aminotransferase (ALT) ($r = 0.39$, $p = 0.049$), but not hepatic fat ($r = 0.13$, $p = 0.532$). · Dietary sugar restriction reduces hepatic DNL and fasting insulin, in addition to reductions in hepatic fat and ALT, among adolescents with NAFLD.
Serious limitation (risk of bias)	Serious (Small sample size)
Publication bias	Not serious
Indirectness	Not serious
Inconsistency	Not serious
Imprecision	Not serious
Level of quality for each outcome	Moderate
Reasons to upgrade or downgrade	Downgrade (small sample size)

Ref. No. 100	<p>Effect of restriction of foods with high fructose corn syrup content on metabolic indices and fatty liver in obese children</p> <p>(Ibarra-Reynoso LDR, et al. <i>Obes Facts</i>. 2017;10:332-40.)</p>
Study Objective	To evaluate the effect of restriction of foods with high fructose content in obese school children
Type of study	Prospective cohort (Mexico)
No. of study population	54 obese children (6 to 11 years old) with high fructose consumption (> 70 g/day) were instructed to adhere to dietary fructose restriction (< 20 g/day) for 6 weeks.
Outcome	Anthropometry, liver ultrasound as well as glucose, insulin, lipids, leptin, IGFBP1, and RBP4 serum levels



Result of outcomes (each outcome)	<ul style="list-style-type: none"> Participants had 80% adherence and reported decreased fructose consumption (110 ± 38.6 to 11.4 ± 12.0 g/day) and also a significant decrease in caloric ($2,384 \pm 568$ to $1,757 \pm 387$ kcal/day) and carbohydrate consumption (302 ± 80.4 to 203 ± 56.0 g/day). The severity of steatosis improved significantly after fructose restriction ($p < 0.000001$). No changes in BMI, systolic blood pressure, or diastolic blood pressure Only triglyceride levels decreased (1.44 ± 0.43 to 1.31 ± 0.38 mmol/L). High-density lipoprotein cholesterol showed a marginal increase (1.45 ± 0.19 to 1.56 ± 0.44 mmol/L). Insulin resistance and RBP4 did not change. In school children, the restriction of high fructose foods with a decrease of caloric and carbohydrate intake at 6 weeks did not induce weight loss; however, triglyceride levels and hepatic steatosis decreased.
Serious limitation (risk of bias)	Serious (small sample size)
Publication bias	Not serious
Indirectness	Not serious
Inconsistency	Not serious
Imprecision	Not serious
Level of quality for each outcome	Low
Reasons to upgrade or downgrade	Downgrade (small sample size)

Ref. No. 101	Effects of dietary and lifestyle interventions on liver, clinical and metabolic parameters in children and adolescents with non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review (Katsagoni CN, et al. Nutrients. 2020;12:2864.)
Study Objective	To evaluate the efficacy of diet or exercise interventions on liver enzymes and intrahepatic triglyceride content (IHTG), as well as on anthropometric data, glucose metabolism, and lipid profile factors in children with NAFLD
Type of study	Systematic review
No. of study population	<p>10 RCTs, 3 studies (N = 164) on diet plus physical activity (no RCT on physical activity alone)</p> <ul style="list-style-type: none"> Subjects aged below or equal to 18 years old. NAFLD diagnosis was based either on imaging or biopsy. Imaging included ultrasound (US) or proton magnetic resonance spectroscopy ($^1\text{H-MRS}$) or magnetic resonance imaging (MRI) of the liver.



Outcome	Changes in the serum levels of liver enzymes [ALT, AST, GGT], changes in intrahepatic triglycerides content (IHTG) as assessed by ¹ H-MRS or MRS, or in liver echogenicity, based on ultrasound or improvements in liver histology (when available)
Result of outcomes (each outcome)	The results were inconclusive and, therefore, we could not make specific recommendations regarding diet and exercise in children with NAFLD. .5 studies (N = 123): resolution of NAFLD or ALT was not reported in any study (between group-diet improved liver characteristics including ALT, AST, GGT, and IHTG reported only in a study by Schwimmer et al.) .3 studies (N = 164) evaluated diet + physical activity
Serious limitation (risk of bias)	Serious (small sample size)
Publication bias	Not serious
Indirectness	Serious (studies on diet plus physical activity)
Inconsistency	Serious (heterogeneity in study population)
Imprecision	Not serious
Level of quality for each outcome	Moderate
Reasons to upgrade or downgrade	Downgrade (small sample size, indirectness, inconsistency)

Ref. No. 103	Effects of aerobic versus resistance exercise without caloric restriction on abdominal fat, intrahepatic lipid, and insulin sensitivity in obese adolescent boys: A randomized, controlled trial (Lee S, et al. Diabetes. 2012;61:2787-95.)
Study Objective	To examine the effects of aerobic (AE) versus resistance exercise (RE), without caloric restriction, on abdominal obesity, ectopic fat in the liver and skeletal muscle, and insulin action and secretion in obese adolescent boys
Type of study	RCT (3-month intervention period) (US)
No. of study population	45 male adolescent 12-18 years (Tanner stages III-IV): control = 11, aerobic exercise = 15, resistance exercise = 16 Exclusion: syndromic obesity, other diseases
Outcome	.Changes in body weight and waist circumference (WC) .Changes in total fat and skeletal muscle mass .Changes in abdominal fat, intrahepatic lipid, and intramyocellular lipid .Changes in insulin action and secretion
Result of outcomes (each outcome)	.Significant reduction in body weight, WC, total adiposity (%), intrahepatic lipid (%), abdominal subcutaneous, and visceral fat in both groups .Small but significant reduction of BMI in RE group .Significant increase in total skeletal muscle mass and improvement of insulin sensitivity in RE group



Serious limitation (risk of bias)	Serious (sex preference: boy, small sample size)
Publication bias	Not serious
Indirectness	Not serious
Inconsistency	Not able to evaluate
Imprecision	Not serious
Level of quality for each outcome	Moderate
Reasons to upgrade or downgrade	Downgrade (sex preference: boy, small sample size)

Ref. No. 104	Aerobic exercise but not resistance exercise reduces intrahepatic lipid content and visceral fat and improves insulin sensitivity in obese adolescent girls: A randomized controlled trial (Lee S, et al. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2013;305:1222-9.)
Study Objective	To evaluate the effects of aerobic (AE) vs. resistance exercise (RE) alone on visceral adipose tissue (VAT), intrahepatic lipid, and insulin sensitivity in obese girls
Type of study	RCT (3-month follow-up) (US)
No. of study population	44 obese adolescent girls (BMI \geq 95th percentile, 12-18 years, Tanner stage III, IV, V) with abdominal obesity (waist circumference 106.5 ± 11.1 cm) were randomized to 3 months of 180 min/week AE (N = 16) or RE (N = 16) or a non-exercising control group (N = 12) (36 subjects were analyzed)
Outcome	<ul style="list-style-type: none"> Total fat and VAT were assessed by MRI and intrahepatic lipid by proton magnetic resonance spectroscopy. Intermuscular adipose tissue (IMAT) was measured by CT. Insulin sensitivity was evaluated by a 3-h hyperinsulinemic ($80 \text{ mU}\cdot\text{m}^2\cdot\text{min}^{-1}$) euglycemic clamp
Result of outcomes (each outcome)	<ul style="list-style-type: none"> Compared with controls (0.13 ± 1.10 kg), body weight did not change in the AE (-1.31 ± 1.43 kg) and RE (-0.31 ± 1.38 kg) groups. Despite the absence of weight loss, total body fat (%) and IMAT significantly decreased in both exercise groups compared with control. Compared with controls, significant reductions in VAT ($-15.68 \pm 7.64 \text{ cm}^2$) and intrahepatic lipid ($-1.70 \pm 0.74\%$) and improvement in insulin sensitivity ($0.92 \pm 0.27 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ per microU/ml) were observed in the AE group but not the RE group. Improvements in insulin sensitivity in the AE group were associated with the reductions in total AT mass ($r = -0.65$, $p = 0.02$). In obese adolescent girls, AE but not RE is effective in reducing liver fat and visceral adiposity and improving insulin sensitivity independent of weight loss or calorie restriction.



Serious limitation (risk of bias)	Serious (sex preference: female, not clarify analyzed subjects, small sample size)
Publication bias	Not serious
Indirectness	Not serious
Inconsistency	Not able to evaluate
Imprecision	Not serious
Level of quality for each outcome	Moderate
Reasons to upgrade or downgrade	Downgrade (sex preference: female, not clarify analyzed subjects, small sample size)

Ref. No. 105	Effect of lifestyle intervention on non-alcoholic fatty liver disease in Chinese obese children (Wang CL, et al. World J Gastroenterol. 2008;14:1598-602.)
Study Objective	To investigate the effect of lifestyle intervention on non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) in Chinese obese children
Type of study	RCT (1-month follow-up) (China)
No. of study population	76 obese children (52 males), aged 10 to 17 years with NAFLD, enrolled for a one-month intervention <ul style="list-style-type: none"> .Group 1, consisting of 38 obese children, was an untreated control group without any intervention. .Group 2, consisting of 19 obese children in summer camp, was strictly controlled only by lifestyle intervention. .Group 3, consisting of 19 obese children, received oral vitamin E therapy at a dose of 100 mg/day.
Outcome	<ul style="list-style-type: none"> .Height, weight, fasting blood glucose (FBG), fasting serum insulin (FINS), ALT, AST, TG, total cholesterol (TCHO) and homeostasis model assessment-insulin resistance (HOMA-IR) were measured at baseline and after one month. .Ultrasonographic study of the liver
Result of outcomes (each outcome)	<ul style="list-style-type: none"> .BMI, ALT, AST, TG, TCHO and HOMA-IR were successfully improved except in group 1. .BMI and ALT in group 2 were reduced more significantly than in group 3 (2.44 ± 0.82 vs 1.45 ± 0.80 kg/m², $p = 0.001$ and 88.58 ± 39.99 vs 63.69 ± 27.05 U/L, $p = 0.040$, respectively). .Both a short-term lifestyle intervention and vitamin E therapy have an effect on NAFLD in obese children. Compared with vitamin E, lifestyle intervention is more effective. Therefore, lifestyle intervention should represent the first step in the management of children with NAFLD.
Serious limitation (risk of bias)	Serious (small sample size and sex preference)



Publication bias	Not serious
Indirectness	Not serious
Inconsistency	Not able to evaluate
Imprecision	Not serious
Level of quality for each outcome	Moderate
Reasons to upgrade or downgrade	Downgrade (small sample size and sex preference)

Ref. No. 106	Changes in liver enzymes and metabolic profile in adolescents with fatty liver following exercise interventions (Iraji H, et al. <i>Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr.</i> 2021;24:54-64.)
Study Objective	To compare the changes in liver enzymes and metabolic profile in adolescents with fatty liver following selected school-based exercise (SBE) and high-intensity interval training (HIIT) interventions
Type of study	Semi-experimental study (Iran)
No. of study population	34 obese male adolescents with clinically defined NAFLD were divided into the HIIT (N = 11, age 12.81 ± 1.02 years, body mass index [BMI] = 26.68 ± 2.32 kg/m ²), selected SBE (N = 11, age 13.39 ± 0.95 years, BMI = 26.47 ± 1.74 kg/m ²), and control (N = 12, age 13.14 ± 1.49 years, BMI = 26.45 ± 2.21 kg/m ²) groups.
Outcome	Ultrasonography NAFLD grade, peak oxygen uptake (VO _{2peak}), lipid profile, insulin resistance, and alanine aminotransferase (ALT) and aspartate aminotransferase (AST) levels of the participants were measured before and after the exercise interventions.
Result of outcomes (each outcome)	<ul style="list-style-type: none"> · BMI, waist-to-hip ratio, and body fat percentage of the participants decreased, and a significant increase in VO_{2peak} was observed after the intervention (HIIT group showed a significant improvement compared with the SBE group, p < 0.01). · Significant reductions were observed in the levels of insulin resistance, triglyceride, total cholesterol, ALT, and AST in both groups, although high-density lipoprotein levels decreased only in the HIIT group (p < 0.01). · HIIT and SBE are equally effective in improving health parameters in obese children and adolescents.
Serious limitation (risk of bias)	Serious (sex preference: male, small sample size)
Publication bias	Not serious
Indirectness	Not serious
Inconsistency	Not able to evaluate
Imprecision	Not serious
Level of quality for each outcome	Low
Reasons to upgrade or downgrade	Downgrade (sex preference: male, small sample size)



Ref. No. 107	Efficacy of dietary intervention and physical activity in children and adolescents with nonalcoholic fatty liver disease associated with obesity: A scoping review (Caro-Sabido EA, et al. Rev Gastroenterol Mex (Engl Ed). 2019;84:185-94.)
Study Objective	To evaluate the efficacy of dietary interventions, antioxidant supplementation, physical activity, and nutritional and psychologic counseling in the treatment of children and adolescents with non-alcoholic fatty liver disease associated with obesity
Type of study	Systematic review
No. of study population	22 articles (923 subjects, 477 boys and 446 girls, aged 6-18 years) (The most frequently used intervention variables were diet and physical activity. The interventions had different durations, but most were carried out for one year. Some authors employed ascorbic acid, vitamin E, or omega-3 fatty acid supplementation.)
Outcome	Degrees of improvement in the variables analyzed in the majority of the studies, such as a decrease in ALT levels, a reduced frequency of steatosis (determined through US or MRI/MR spectroscopy or histology), and a decrease in body mass index.
Result of outcomes (each outcome)	The dietary interventions, omega-3 fatty acid supplementation, physical activity, and nutritional and psychologic counseling were identified as efficacious measures in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease associated with obesity in children and adolescents, according to biochemical or imaging study indicators, within the time frame of the intervention. <ul style="list-style-type: none"> .Decreased in BMI z-score: -0.82 (95% CI, -1.26 to -0.37) .Decreased ALT levels: -1.35 (95% CI, -1.92 to -0.78), since the heterogeneity was increased (p < 0.001) .The risk of steatosis reduced by 61% after the intervention (RR grouped = 0.39; 95% CI, 0.27-0.56)
Serious limitation (risk of bias)	Not serious
Publication bias	Not serious
Indirectness	Not serious
Inconsistency	Serious (heterogeneity)
Imprecision	Not serious
Level of quality for each outcome	Moderate
Reasons to upgrade or downgrade	Downgrade (inconsistency)



Ref. No. 108	The effects of exercise on abdominal fat and liver enzymes in pediatric obesity: A systematic review and meta-analysis (González-Ruiz K, et al. Child Obes. 2017;13:272-82.)
Study Objective	To determine the effectiveness of exercise interventions on abdominal fat, liver enzymes, and intrahepatic fat in overweight and obese youth
Type of study	Systematic review and meta-analysis
No. of study population	14 clinical trials (1,231 subjects)
Outcome	The effect of supervised exercise interventions on abdominal fat (visceral and subcutaneous fat), liver enzymes (alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, and gamma-glutamyl transferase), and intrahepatic fat.
Result of outcomes (each outcome)	<ul style="list-style-type: none"> .Exercise was associated with a significant reduction in visceral (SMD = -0.661; 95% CI, -0.976 to -0.346; p < 0.001), subcutaneous (SMD = -0.352; 95% CI, -0.517 to -0.186; p < 0.001) and intrahepatic fat (SMD = -0.802; 95% CI, -1.124 to -0.480; p < 0.001), as well as gamma-glutamyl transferase (SMD = -0.726; 95% CI, -1.203 to -0.249; p < 0.001), but did not alter any other liver enzyme. .Subgroup analysis recommends exercise programs that involve aerobic exercise longer than three sessions per week. .This meta-analysis supports current recommendation for physical exercise, mainly aerobic, as an effective intervention for nonalcoholic fatty liver disease progression by targeting hepatic lipid composition, visceral and subcutaneous adipose tissue.
Serious limitation (risk of bias)	Not serious
Publication bias	Not serious
Indirectness	Not serious
Inconsistency	Not serious
Imprecision	Not serious
Level of quality for each outcome	High
Reasons to upgrade or downgrade	Not upgrade or downgrade



Ref. No. 109	Non-alcoholic fatty liver disease in children and adolescents: Lifestyle change - a systematic review and meta-analysis (Utz-Melere M, et al. Ann Hepatol. 2018;17:345-54.)
Study Objective	To analyze the impact of lifestyle changes on body mass index (BMI), AST and steatosis in children and adolescents with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD)
Type of study	Systematic review and meta-analysis
No. of study population	19 studies that had evaluated 923 subjects (477 boys and 446 girls) aged 6-18 years
Outcome	BMI, aminotransferase, and steatosis
Result of outcomes (each outcome)	<ul style="list-style-type: none"> . In most studies, the intervention included aerobic exercise and diet. . In 9 studies, BMI improved significantly following the intervention. . Many studies reported a benefit from the intervention on aminotransferase levels. . Lifestyle changes also had a significant impact on steatosis, reducing the risk by 61%.
Serious limitation (risk of bias)	Not serious
Publication bias	Not serious
Indirectness	Not serious
Inconsistency	Serious (heterogeneity)
Imprecision	Not serious
Level of quality for each outcome	Moderate
Reasons to upgrade or downgrade	Downgrade (inconsistency)



Ref. No. 110	Effects of exercise modality on insulin resistance and ectopic fat in adolescents with overweight and obesity: A randomized clinical trial (Lee S, et al. J Pediatr. 2019;206:91-8.e1.)
Study Objective	To examine a combined aerobic exercise and resistance exercise is more effective than either AE or RE alone in improving insulin sensitivity and reducing total adiposity and ectopic fat in adolescents
Type of study	RCT (6-month follow-up) (US)
No. of study population	118 sedentary adolescents with overweight/obesity (BMI \geq 85th percentile, 12–17 years) (Participants were randomized to one of the following 6-month exercise groups (3 days/week, 180 min/week): AE (N = 38), RE (N = 40) and combined AE and RE (N = 40). Tanner stage II-III, IV-V) (Complete protocol 85 participants: 30 AE, 28 RE and 27 combined)
Outcome	. Primary outcome: change in insulin-stimulated glucose disposal (Rd) by a 3-hour hyperinsulinemic-euglycemic clamp . Secondary outcomes: changes in liver fat by proton magnetic resonance spectroscopy and inter-muscular adipose tissue (IMAT) by computed tomography
Result of outcomes (each outcome)	. Total adiposity reduced similarly in all groups (-2% , $p < 0.05$) . After adjusting for age and sex, Rd increased ($p < 0.05$) in all groups, with the increase in the AE group being greater than the RE group (1.7 ± 0.1 versus 0.7 ± 0.1 mg/kg/min, $p < 0.05$), but not different from the combined group (1.2 ± 0.1 mg/kg/min). . Liver fat was reduced ($p < 0.05$) in the AE (-0.6%) and combined (-0.6%) groups, but not in the RE group (-0.3% , $p > 0.05$). . IMAT decreased ($p < 0.05$) similarly in all groups.
Serious limitation (risk of bias)	Serious (small sample size, loss follow up-equally)
Publication bias	Not serious
Indirectness	Not serious
Inconsistency	Not able to evaluate
Imprecision	Not serious
Level of quality for each outcome	Moderate
Reasons to upgrade or downgrade	Downgrade (small sample size, loss follow up-equally)



5. การรักษาด้วยยา (pharmacologic treatment)

Ref. No. 116	Effect of vitamin E or metformin for treatment of nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents: The TONIC randomized controlled trial (Lavine JE, et al. JAMA. 2011; 305: 1659–68.)
Study Objective	To determine the improvement of NAFLD in children underwent vitamin E or metformin treatment
Type of study	Double-blind, randomized controlled trial (US)
No. of study population	Children & adolescents aged 8-17 years with NAFLD (diagnosed by liver biopsy) <ul style="list-style-type: none"> . Metformin 1,000 mg/day for 96 weeks (N = 57) . Vitamin E 800 IU/day for 96 weeks (N = 58) . Placebo (N = 58)
Outcome	Improvement of NAFLD assessed by ALT and liver histology
Result of outcomes (each outcome)	<p><u>Metformin compared to placebo</u></p> <ul style="list-style-type: none"> . Sustained reduction of ALT (48-96 weeks): non-significance . Histologic features <ul style="list-style-type: none"> . Mean change of hepatocellular ballooning score: significance (p = 0.04); -0.3 (95% CI, -0.6 to -0.0) vs 0.1 (95% CI, -0.2 to 0.3) . Mean change in NAFLD activity score: non-significance . Resolving of NASH: non-significance <p><u>Vitamin E compared to placebo</u></p> <ul style="list-style-type: none"> . Sustained reduction of ALT (48-96 weeks): non-significance . Histologic features <ul style="list-style-type: none"> . Mean change of hepatocellular ballooning score: significance (p = 0.006); -0.5 (95% CI, -0.8 to -0.3) vs 0.1 (95% CI, -0.2 to 0.3) . Mean change in NAFLD activity score: significance (p = 0.02); -1.8 (95% CI, -2.4 to -1.2) vs -0.7 (95% CI, -1.3 to -0.2) . Resolving of NASH: significance (p = 0.006); 58% (95% CI, 42-73) vs 28% (95% CI, 15-45)
Serious limitation (risk of bias)	Not serious
Publication bias	Not serious
Indirectness	Not serious
Inconsistency	Not serious
Imprecision	Not serious
Level of quality for each outcome	High
Reasons to upgrade or downgrade	Not upgrade or downgrade



Ref. No. 117	Long-term effects of metformin and lifestyle modification on nonalcoholic fatty liver disease obese adolescents (Tock L, et al. J Obes. 2010;2010:831901.)
Study Objective	To assess the effects of metformin plus lifestyle intervention on insulin levels and steatosis assessed by ultrasonography in obese adolescents
Type of study	Double-blind, randomized controlled trial (Brazil)
No. of study population	Adolescent boys aged 15-19 years with primary obesity and NAFLD (diagnosed by ultrasonography) .Metformin 500 mg bid for 12 m & lifestyle modification (N = 21) .Placebo & lifestyle modification (N = 14)
Outcome	.US: visceral, subcutaneous fat, degree of liver steatosis (classified as degree I to III) .Fasting blood glucose, insulin, insulin resistance, and aminotransferases
Result of outcomes (each outcome)	AST, ALT: non-significance Prevalence of NAFLD by US after intervention (all patients presented with degree I-II at baseline) .Metformin & lifestyle modification: 46.2-100% .Placebo & lifestyle modification: 50-100% (no report of p-value) Body weight, BMI, insulin concentration, HOMA-IR, visceral fat: significant reduction
Serious limitation (risk of bias)	Serious (potential selection bias: diagnosed by ultrasonography and lack of histologic assessment)
Publication bias	Not serious
Indirectness	Serious
Inconsistency	Not serious
Imprecision	Serious (not report estimated effect size and its precision, not mention the randomization to treatment vs placebo)
Level of quality for each outcome	Moderate
Reasons to upgrade or downgrade	Downgrade (lack of histologic assessment, sex preference, imprecision, selection bias)

Ref. No. 118	Metformin use in children with nonalcoholic fatty liver disease: an open-label, 24-month, observational pilot study (Nobili V, et al. Clin Ther. 2008;30:1168-76.)
Study Objective	To assess the effects of metformin on fatty liver disease in obese or overweight children
Type of study	Open-label, observational study (Italy)
No. of study population	Children and adolescents aged 9-18 years with obesity or overweight and NAFLD or NASH (diagnosed by biopsy) .Metformin 1500 mg/day for 24 months plus lifestyle modification (N = 28) .Lifestyle modification (N = 29)
Outcome	ALT, US, liver histology: steatosis, ballooning of hepatocyte



Result of outcomes (each outcome)	At 24 months follow-up .ALT: non-significance Liver histology: non-significance .US liver: decrease brightness (93% vs 86%)
Serious limitation (risk of bias)	Serious (non-randomized/selection bias, no blinding)
Publication bias	Not serious
Indirectness	Not serious
Inconsistency	Not serious
Imprecision	Serious (the study did not report estimated effect size and its precision)
Level of quality for each outcome	Moderate
Reasons to upgrade or downgrade	Downgrade (study design, imprecision)

Ref. No. 119	Effect of vitamin E and metformin on fatty liver disease in obese children- randomized clinical trial (Shiasi Arani K, et al. Iranian J Publ Health. 2014;43;1417-23.)
Study Objective	To assess the effects of vitamin E and metformin on fatty liver disease in obese children
Type of study	Randomized controlled trial, metformin vs vit E (no placebo) (Iran)
No. of study population	Children & adolescents aged 4-18 years with obesity and NAFLD (diagnosed by ultrasonography), 128 children enrolled and 119 completed; mean age 10 years Intervention period 4 months .Metformin 500 mg bid (age < 12 years) (N = 36) .Metformin 500 mg tid (age > 12 years) (N = 28) .Vitamin E 400 U/day (N = 28) .Vitamin E 800 U/day (N = 27)
Outcome	Remission of fatty liver (diagnosed by ultrasonography at 2 and 4 months of treatment)
Result of outcomes (each outcome)	Remission rate by ultrasonography (summation of 2 and 4 months after onset of treatment) .Metformin 500 mg bid: 50% .Metformin 500 mg tid: 57% .Vitamin E 400 U/day: 54% .Vitamin E 800 U/day: 62%
Serious limitation (risk of bias)	Serious (no blinding, no placebo, lack of histologic assessment)
Publication bias	Not serious
Indirectness	Not serious
Inconsistency	Not serious
Imprecision	Serious (the study did not report estimated effect size and its precision)
Level of quality for each outcome	Moderate
Reasons to upgrade or downgrade	Downgrade (study design, lack of histologic assessment, imprecision)



Ref. No. 120	Treatment of non-alcoholic fatty liver disease with metformin versus lifestyle intervention in insulin-resistant adolescents (Nadeau KJ, et al. <i>Pediatr Diabetes</i> . 2009;10:5-13.)
Study Objective	To investigate the effect of metformin in adolescents with NAFLD and insulin-resistant
Type of study	Randomized, double-blind, placebo-controlled trial (US)
No. of study population	50 obese adolescents (age 12–18 Y) with insulin resistant (fasting insulin level > 25 microunits/mL or HOMA-IR > 3.5 and two of three of the following: acanthosis nigricans, body mass index (BMI) > 30 kg/m ² or > 95% for age, or family history of type 2 diabetes) and with or without NAFLD (diagnosed by ultrasound) Mean age was 15.1 Y, and mean BMI 39.8 ± 0.9 kg/m ² (range 28–55 kg/m ²). Metformin group: N = 37 and placebo group: N = 13 In metformin group, initially on 500 mg of metformin or placebo once daily, increased to 500 mg twice daily at 1 month and then to 850 mg twice daily at 2 months (total 6 months)
Outcome	Serum glucose, insulin, lipid profiles, ALT, AST, GGT, liver ultrasound
Result of outcomes	<ul style="list-style-type: none"> Overall, the entire cohort showed a significant improvement compared to baseline with lowered mean fasting insulin (p = 0.04), GGT (p < 0.002), and ALT (p < 0.003). Subjects who received metformin had significantly lower fasting insulin (mean change -9.8 ± 3.4 vs. -0.1 ± 2.6 microunits/mL [p < 0.025]), fatty liver score (mean change -0.5 ± 0.1 vs. +0.35 ± 0.28, p < 0.04), and prevalence of steatosis (90% vs. 61%, p < 0.04) compared to placebo. At 6 months, subjects with initial fatty liver who received metformin had significantly lower fasting insulin (mean change -13.4 ± 4.1 vs. +4.2 ± 4.2 microunits/mL, p < 0.05) and fatty liver score (-0.4 ± 0.19 vs. +0.2 ± 0.1, p < 0.05) than those who received placebo.
Serious limitation (risk of bias)	Serious (small sample size, use ultrasound)
Publication bias	Not serious
Indirectness	Not serious
Inconsistency	Not able to evaluate
Imprecision	Not serious
Level of quality for each outcome	Moderate
Reasons to upgrade or downgrade	Downgrade (small sample size, use ultrasound)



Ref. No. 121	Vitamin E in paediatric non-alcoholic fatty liver disease: A meta-analysis (Lin M, et al. Clin Res Hepatol Gastroenterol. 2021;45:101530.)
Study Objective	To evaluate the used vitamin E as a treatment for NAFLD in children in the past ten years
Type of study	Meta-analysis (RCT: vitamin E, children, NAFLD)
No. of study population	10 clinical trials: 9 RCTs and 1 NRCT (age 3.6-18.8 years) (Italy, China, US, Iran, Turkey) (Total: 625 cases; vitamin E 275 cases, placebo/no treatment 294 cases, other treatment 196 cases) (Dose 15-900 IU, median 600 IU; duration 1-30 months, mean 10.6 months)
Outcome	.BMI, serum lipid levels (TG, LDL, HDL, TCHO), plasma glucose levels (FSG, insulin, HOMA-IR) .Liver function (ALT, AST, GGT) .Pathology (NAS, ballooning degeneration, fibrosis)
Result of outcomes (each outcome)	Data expressed as mean difference and 95% CI <u>LFT</u> .ALT: N = 246 vs 264, -8.62 [-22.41, 5.16], p = 0.22 (I ² = 96%) .AST: N = 232 vs 250, -6.53 [-16.02, 2.96], p = 0.18 (I ² = 94%) .GGT: N = 155 vs 155, 0.28 [-3.27, 3.82], p = 0.88 (I ² = 0%) <u>Liver histology improvement</u> .NAS: N = 75 vs 77, -1.04 [-1.83, -0.25] (p = 0.01), I ² = 0%, favor treatment but low number of children .Ballooning: N = 75 vs 77, 1.14 [-2.38, 4.67] (p = 0.53), I ² = 96% .Fibrosis: N = 75 vs 77, -0.09 [-0.51, 0.34] (p = 0.69), I ² < 50%
Serious limitation (risk of bias)	Serious (ethnic groups, age, formula/dose of vitamin E, diet and exercise guidelines, selection bias)
Publication bias	Not serious
Indirectness	Not serious
Inconsistency	Serious (heterogeneity, dose and duration of treatment)
Imprecision	Not serious
Level of quality for each outcome	Moderate
Reasons to upgrade or downgrade	Downgrade (high heterogeneity and risk of bias)



Ref. No. 123	Vitamin D and nonalcoholic fatty liver disease in children: A randomized controlled clinical trial (El Amrousey D, et al. Eur J Pediatr. 2022;181:579–86.)
Study Objective	To assess the effects of vitamin D on fatty liver disease in obese children with vitamin D deficiency
Type of study	Double-blind, randomized controlled trial (Egypt)
No. of study population	Obese children aged < 18 years and serum 25(OH)D < 20 ng/ml with NAFLD (diagnosed by liver biopsy) <ul style="list-style-type: none"> .Vitamin D3 (2,000 IU/day) for 6 months (N = 50) .Placebo (N = 50)
Outcome	<ul style="list-style-type: none"> .Anthropometric measurements, vitamin D level .Liver histology (pathologist blinded to study): NAS score (steatosis, ballooning, inflammation) .AST, ALT, TG, LDL, FBG, FBI, and HOMA-IR
Result of outcomes (each outcome)	<p>Comparison between vit D vs placebo group after 6 months of treatment</p> <ul style="list-style-type: none"> .Hepatic steatosis and lobular inflammation: significant reduction .Hepatocyte ballooning or hepatic fibrosis: non-significance .AST, ALT, TG, LDL, FBG, FBI, and HOMA-IR: significant reduction .Vitamin D level, HDL: significant elevation
Serious limitation (risk of bias)	Serious (no record of physical activity)
Publication bias	Not serious
Indirectness	Not serious
Inconsistency	Not serious
Imprecision	Serious (the study did not report estimated effect size and its precision)
Level of quality for each outcome	Moderate
Reasons to upgrade or downgrade	Downgrade (potential confounding factors; no records of physical activity, imprecision)

Ref. No. 124	Vitamin D effect on ultrasonography and laboratory indices and biochemical indicators in the blood: An interventional study on 12 to 18-year-old children with fatty liver (Namakin K, et al. Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr. 2021;24:187-96.)
Study Objective	To determining the effects of vitamin D on fatty liver disease in overweight and obese children with vitamin D deficiency
Type of study	Double-blind, randomized controlled trial (Iran)
No. of study population	Obese children aged 12-18 years and serum 25(OH)D < 30 ng/ml with NAFLD (diagnosed by ultrasonography) <ul style="list-style-type: none"> .Vitamin D (50,000 IU/week) for 12 weeks (N = 51) .Placebo (N = 50)



Outcome	.Liver ultrasonography .AST, ALT, AP, LDL, HDL, TG, cholesterol, FBG, albumin, uric acid, FBI, and HOMA-IR
Result of outcomes (each outcome)	Comparison between vit D vs placebo group after 12 weeks of treatment .Grading of liver steatosis (1-2 grade): significant reduction (82% vs 40%, $p < 0.0001$) .ALT: significant difference (-2.10 ± 10.48 vs -0.002 ± 8.92 , $p = 0.03$) .Vitamin D level: significant difference (17.17 ± 6.22 vs 1.84 ± 3.91 , $p < 0.001$)
Serious limitation (risk of bias)	Not serious
Publication bias	Not serious
Indirectness	Not serious
Inconsistency	Not serious
Imprecision	Not serious
Level of quality for each outcome	Moderate
Reasons to upgrade or downgrade	Downgrade (low number patients, lack of histology assessment)

Ref. No. 125	The benefit of probiotics in pediatric nonalcoholic fatty liver disease: A meta-analysis of randomized control trials (Gkiourtzis, N, et al. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2022;75: e31–7.)
Study Objective	To assess the effects of probiotics on fatty liver disease in children
Type of study	Systematic review and meta-analysis
No. of study population	Children and adolescents aged <18 years with NAFLD (diagnosed by US, CT, MRI or liver biopsy) in RCT Using the following probiotics for >8 weeks 4 RCTs (N = 238) .2 studies: <i>Streptococcus thermophilus</i> , <i>Bifidobacterium breve</i> , <i>Bifidobacterium infantis</i> , <i>Bifidobacterium longum</i> , <i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Lactobacillus plantarum</i> , <i>Lactobacillus paracasei</i> , <i>Lactobacillus delbrueckii</i> subsp. <i>Bulgaricus</i> .1 study: <i>Lactobacillus rhamnosus</i> strain GG (12 billion CFU daily) or .1 study: Mixture of <i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Bifidobacterium lactis</i> , <i>Bifidobacterium bifidum</i> , and <i>Lactobacillus rhamnosus</i>
Outcome	Changes of transaminases, US hepatic steatosis, anthropometric characteristics, total cholesterol, triglycerides
Result of outcomes (each outcome)	.ALT: significant reduction (WMD = -7.51 IU/L, 95% CI, -11.28 to -3.73 , $I^2 = 0\%$, $p < 0.0001$) .ALT: significant reduction (WMD = -6.46 IU/L, 95% CI, -9.31 to -3.61 , $I^2 = 0\%$, $p < 0.00001$) .Ultrasonographic steatosis: significant reduction .Anthropometric characteristics, total cholesterol, triglycerides: significant reduction



Serious limitation (risk of bias)	Serious (selection bias, lack of histologic assessment)
Publication bias	Not serious
Indirectness	Not serious
Inconsistency	Not serious
Imprecision	Not serious
Level of quality for each outcome	Moderate
Reasons to upgrade or downgrade	Downgrade (potential selection bias and lack of histologic assessment)

Ref. No. 126	Effect of synbiotic supplementation in children with nonalcoholic fatty liver disease: A randomized controlled trial (Poparn H, et al. J Med Assoc Thai. 2020;103:99-104.)
Study Objective	To investigate the effect of synbiotic supplementation in children with NAFLD
Type of study	Randomized, double-blind, placebo-controlled trial (Thailand)
No. of study population	37 children with NAFLD (diagnosed by controlled attenuation parameter value of greater than 225 dB/m without other causes of fatty liver) Synbiotic group: N = 18 (mean age 13.3 ± 2.1 years, male 78%) Placebo group: N = 19 (mean age 11.26 ± 2.7 years, male 58%) In synbiotic group, received a mixture of chicory inulin, Lactobacillus acidophilus, and Bifidobacterium lactis or placebo for 16 weeks
Outcome	Body mass index (BMI), serum alanine transaminase (ALT), and liver stiffness measurement (LSM) with simultaneous CAP determination were assessed at baseline and after the completion of the intervention.
Result of outcomes	.The median (IQR) between-group difference in change from baseline for BMI Z-score, serum ALT, CAP, and LSM values were not statistically significant.
Serious limitation (risk of bias)	Serious (small sample size, not biopsy-proven)
Publication bias	Not serious
Indirectness	Not serious
Inconsistency	Not able to evaluate
Imprecision	Not serious
Level of quality for each outcome	Moderate
Reasons to upgrade or downgrade	Downgrade



Ref. No. 128	<p>Can omega-3 fatty acids be beneficial in pediatric NAFLD? A systematic review and meta-analysis</p> <p>(Dionysopoulos G, et al. Crit Rev Food Sci Nutr. 2022:1-9.)</p>
Study Objective	To provide a detailed summary of the evidence about the efficacy of omega-3 in the treatment of pediatric NAFLD
Type of study	Systematic review and meta-analysis of RCT
No. of study population	6 RCTs (N = 378 patients) (1 with biopsy proven, 5 with US) Treatment with omega-3 compared to placebo (daily dose ranging between 250-1000 mg, duration 24 weeks to 24 months)
Outcome	<ul style="list-style-type: none"> .Changes in serum transaminases concentration, BMI, and improvement of ultrasonographic liver steatosis .Changes in lipid profile, GGT, FBS, HOMA-IR, and waist circumference
Result of outcomes (each outcome)	<p>Statistically significant reduction in transaminases, liver steatosis assessed by ultrasonography and a decrease in BMI</p> <ul style="list-style-type: none"> .ALT: MD = -11.34 IU/L, 95% CI, -15.61 to -7.07, p < 0.01, I² = 0% .AST: MD = -4.72 IU/L, 95% CI, -8.09 to -1.36, p = 0.006, I² = 0% .Improvement of liver steatosis (OR: 0.31, 95% CI, 0.16-0.62; p = 0.001, I² = 12%) .BMI: MD = -1.15 kg/m², 95% CI, -2.22 to -0.09, p = 0.03, I² = 56% <p>Significant changes of TG, HDL, and HOMA-IR</p>
Serious limitation (risk of bias)	Serious (no liver histology on FU)
Publication bias	Not serious
Indirectness	Not serious
Inconsistency	Not serious (only 1 study that I ² = 56%)
Imprecision	Not serious
Level of quality for each outcome	Moderate
Reasons to upgrade or downgrade	Downgrade (no liver histology on FU)



ผู้ให้ความเห็นในประชาพิจารณ์

องค์กรแพทย์

- | | |
|-------------------------------|------------------------------------|
| 1. ศ.นพ.พัฒน์ มหาโชคเลิศวัฒนา | สมาคมต่อมไร้ท่อเด็กและวัยรุ่นไทย |
| 2. ศ.พญ.เปรมฤดี ภูมิถาวร | สมาคมต่อมไร้ท่อเด็กและวัยรุ่นไทย |
| 3. อ.นพ.สุรณัฐ แก้วนิมีย์ | สมาคมโภชนาการเด็กแห่งประเทศไทย |
| 4. ผศ.นพ.ธีรศักดิ์ ผิวปลั่ง | ราชวิทยาลัยรังสีแพทย์แห่งประเทศไทย |

กุมารแพทย์โรคทางเดินอาหารและตับ

- | | |
|---------------------------------|---|
| 1. พญ.กานติมา พิศุทธกุล | รพ. กรุงเทพระยอง |
| 2. พญ.กิตติยา เศรษฐโกศลสิงห์ | รพ. เจริญกรุงประชารักษ์ |
| 3. พญ.ชิตชนก ตั้งเจตน์ | ศูนย์การแพทย์ปัญญานันทภิกขุชลประทาน นนทบุรี |
| 4. พญ.เทพรัตน์ อัจจิมากุล | รพ. หาดใหญ่ |
| 5. พญ.ภิญญาดา แก้วปลั่ง | รพ. สุรินทร์ |
| 6. พญ.ภณิดา แสงศักดิ์ | รพ. พญาไท 3 |
| 7. พญ.ระรอง เจริญเมือง | รพ. กรุงเทพพัทยา |
| 8. พญ.ลีลา สีมาขจร | รพ. มหาราชนครราชสีมา |
| 9. นพ.สกลการ เสี้ยจันท์บริบูรณ์ | รพ. นครปฐม |

กุมารแพทย์

- | | |
|--------------------------------|--|
| 1. พญ.กนิรี สรพิพัฒน์เจริญ | ศูนย์การแพทย์สมเด็จพระเทพรัตนราชสุดาฯ สยามบรมราชกุมารี |
| 2. นพ.คณธร นุชเจริญ | รพ. ราชบุรียินดี |
| 3. พญ.ฉัตตินี เก้าเอี้ยน | รพ. หาดใหญ่ |
| 4. นพ.โคม เคียมเส็ง | รพ. เซ็นต์หลุยส์ |
| 5. พญ.นงค์นุช สุขยานุติษฐ | รพ. ท่าตูม |
| 6. พญ.ปภาดา ลิมาวงษ์ปราณี | รพ. จันทรุเบกษา |
| 7. นพ.ปุณณวิช โล่ห้วงศ์วัฒน์ | รพ. มหาราชนครราชสีมา |
| 8. พญ.พรศิริ สุธาเบญญาประดิษฐ์ | รพ. สมเด็จพระเจ้าตากสินมหาราช |
| 9. พญ.พลินี ศิริธรรม | รพ. พญาไท 3 |
| 10. พญ.พัชรินทร์ ตริจักรสังข์ | รพ. สมิติเวช |



11. พญ.พัชรี บัณฑิตเจริญกุล	รพ. กรุงเทพมหานคร
12. นพ.แมนชัย รัชตชัยยศ	รพ. พญาไท 3
13. พญ.ศรัณย์ธร อาภาสุทธิรัตน์	รพ. เจริญกรุงประชารักษ์
14. พญ.สมสุดา จงสุขบุญ	รพ. สิริเวช
15. นพ.สิทธิเกียรติ สุชีวะกุล	รพ. กรุงเทพหาดใหญ่
16. นพ.สุขุมพัฒน์ ธีรการุณวงศ์	รพ. พระปกเกล้า
17. นพ.สุทธิเกียรติ เจริญศรี	รพ. พังงา
18. พญ.อรัญญา ปิกเกษม	รพ. เกาะคา
19. พญ.อำนวยการ อภิรักษากร	รพ. ขอนแก่น
20. นพ.เอกฤทธิ์ พาณิชศิลป์กิจ	รพ. ศูนย์สุรินทร์

รายชื่อแพทย์ผู้ให้ความเห็นในการทำประชาพิจารณ์

โดยราชวิทยาลัยกุมารแพทย์แห่งประเทศไทย

1. พญ.กนกวรรณ จันทรเจริญกิจ
2. พญ.กิตติยา เศรษฐไกรสิงห์
3. พญ.ชนมณีกานต์ ภาวศุทธิ
4. พญ.ชลมาศ ตริตรอง
5. นพ.โชคชัย เรืองโรจน์
6. พญ.ดบัสวีณี สุขไขใจวรรตกุล
7. พญ.ดารินทร์ ศิริพิริยะกุล
8. พญ.ทิพย์สุนันท์ โสมษิตวารกิจกุล
9. พญ.ธิตีมา เงินมาก
10. พญ.นฤมล กิจวรเมธา
11. พญ.นฤมล เด่นทรัพย์สุนทร
12. พญ.นลินี จงวิริยะพันธ์ุ
13. พญ.น้ำเพชร รัชตภูษิต
14. พญ.ปัญจฉัตร รัตนมงคล
15. พญ.ปาณิสรา ลักขณา



16. พญ.ปาริชาติ กิจพ่อค้า
17. พญ.เปรมฤดี ภูมิถาวร
18. พญ.พณิตนาฏ มงคลสุจริตกุล
19. นพ.พรเทพ ตันเผ่าพงษ์
20. พญ.พรพิมล โรจนครินทร์
21. พญ.พาขวัญ เลาทัย
22. นพ.มงคล เหล่าอารยะ
23. พญ.มาลินี เปี่ยมวัตถถาภรณ์
24. พญ.เมธารี ปัญญาอรกุล
25. พญ.ระพีพิชญ์ กาญจนาคม
26. พญ.รัศมี ตั้งศิริ
27. พญ.วรพร ตันติจิตตานนท์
28. พญ.วรรณดี คิตรงเรือง
29. นพ.วิชาญ บุญสุวรรณค์สง
30. พญ.วิไลพร ชาญปรีชา
31. พญ.ศิริลักษณ์ ทรงสิทธิโชค
32. พญ.ศิริลักษณ์ พนมเชิง
33. นพ.ศุภาวุฒิ สุขสันติเลิศ
34. นพ.สมชาย สมศิริพรชัย
35. นพ.สิริวัชร บุญยวิทย์
36. นพ.สิระ นันทพิศาล
37. พญ.สิรินทร์ คงเจริญสกุล
38. พญ.สิริลักษณ์ บุญยประภัศร
39. พญ.สุชีรา หงษ์สกุล
40. พญ.สุดารัตน์ ธรรมรัตน์ชูชัย
41. นพ.สุบรรณ สุวัฒน์นะพงศ์เชฏ
42. พญ.อัญชลี จันท์สว่างภูวนะ
43. พญ.อาภัสสร วัฒนาศรมศิริ
44. พญ.อิสราพร อมตะพงศ์พันธ์





สมาคมกุมารเวชศาสตร์ทางเดินอาหารและตับแห่งประเทศไทย
Thai Society of Pediatric Gastroenterology and Hepatology