

Nonalcoholic Fatty Liver Disease

สุรา เอี่ยมกุลบุตร

วรบุษ จงศรีสวัสดิ์

บทนำ

โรคตับคั่งไขมันที่ไม่ได้เกิดจากการดื่มแอลกอฮอล์ (nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD) ซึ่งในบทความนี้จะใช้คำว่า “โรคตับคั่งไขมัน” คือ การมีไขมันสะสมในเซลล์ตับมากกว่าร้อยละ 5 โดยตรวจทางรังสีวิทยา หรือจุลพยาธิวิทยา และไม่มีสาเหตุของไขมันสะสมจากการดื่มแอลกอฮอล์ โรคทางพันธุกรรม โรคตับเมแทบอลิก การติดเชื้อ หรือยา โรคตับคั่งไขมันเป็นสาเหตุที่พบบ่อยของโรคตับเรื้อรังในเด็กโดยเฉพาะเด็กอ้วน โดยมีความสัมพันธ์กับภาวะดื้อต่ออินซูลิน ไขมันในเลือดผิดปกติ เนื้อเยื่อไขมันมาก อ้วนลงพุงหรืออ้วนทั้งตัว มีการแบ่งโรคตับคั่งไขมันได้หลายระดับตามลักษณะทางจุลพยาธิวิทยา เริ่มจากมีไขมันสะสมในเซลล์ตับ (steatosis) ไปจนถึงตับแข็ง (cirrhosis) ได้ ดังนี้¹

1. Nonalcoholic fatty liver (NAFL) คือ การมีไขมันสะสมในเซลล์ตับ โดยยังไม่มิตับอักเสบ อาจมีหรือไม่มีพังผืด (fibrosis) ร่วมด้วย

2. Pediatric nonalcoholic steatohepatitis (NASH) คือ การมีไขมันสะสมในเซลล์ตับและมีตับอักเสบ ซึ่งอาจมีหรือไม่มีพังผืดร่วมด้วย แบ่งได้ 2 รูปแบบตามตำแหน่งของการอักเสบในตับ ดังนี้

- Zone 1 (portal predominant) พบการอักเสบบริเวณ portal tract มักไม่มีเซลล์ตับขนาดใหญ่ขึ้น (hepatocyte ballooning)

- Zone 3 (venule predominant) พบการอักเสบบริเวณหลอดเลือดดำ central และมักพบเซลล์ตับที่มีขนาดใหญ่ขึ้น

3. NAFLD with fibrosis คือ NAFL หรือ NASH ที่มีพังผืดบริเวณ periportal, portal, sinusoidal หรือ bridging fibrosis

4. NAFLD with cirrhosis คือ NAFLD ที่มีภาวะตับแข็งด้วย

ชื่อโรค NAFLD อาจไม่เหมาะสมโดยเฉพาะในเด็ก เนื่องจากมักพบโรคนี้ในคนอ้วนและมีความผิดปกติทางเมแทบอลิก (metabolic dysregulation) ร่วมด้วย ในปี พ.ศ. 2563 จากกลุ่มผู้เชี่ยวชาญนานาชาติแนะนำให้ใช้ชื่อโรคใหม่เป็น metabolic (dysfunction)-associated fatty liver disease (MAFLD) และมีเกณฑ์การวินิจฉัยที่ใช้ง่ายมากขึ้น โดยใช้เกณฑ์ตามอายุของเด็ก เนื่องจากมีปริมาณไขมัน ความดันเลือด และเส้นรอบเอว แตกต่างกันในแต่ละอายุ²

เกณฑ์สำหรับการวินิจฉัย pediatric MAFLD นั้น อ้างอิงจากจุลพยาธิวิทยาของตับ การตรวจทางรังสีวิทยา หรือการตรวจเลือด biomarker ที่มีหลักฐานของการสะสมของไขมันในตับ ร่วมกับภาวะดังต่อไปนี้

1) ภาวะไขมันมากเกินไป (excess adiposity) คือ กลุ่มที่มีน้ำหนักเกินและอ้วน ได้แก่ เด็กที่มีอายุน้อยกว่า 5 ปี ที่มีดัชนีมวลกาย (body mass index) มากกว่า 2 S.D. จากค่ามัธยฐาน (median) ตามมาตรฐานการเจริญเติบโตขององค์การอนามัยโลก หรือเด็กอายุ 5-15 ปี ที่มีดัชนีมวลกายมากกว่า 1 S.D. จากค่ามัธยฐาน และเด็กที่มีเส้นรอบเอวมากกว่าเปอร์เซ็นต์ไทล์ที่ 90

2) ภาวะก่อนเบาหวานหรือเบาหวานชนิดที่ 2

3) ผู้ที่มีน้ำหนักปกติ ร่วมกับมีความเสี่ยงมากกว่าหรือเท่ากับ 2 ข้อขึ้นไป แบ่งเป็น 3 กลุ่ม ดังนี้

- เด็กอายุ 2-9 ปี ใช้ค่าไตรกลีเซอไรด์มากกว่าเปอร์เซ็นต์ไทล์ที่ 90, HDL cholesterol ในพลาสมาน้อยกว่าเปอร์เซ็นต์ไทล์ที่ 10, มีอินซูลินมากกว่าเปอร์เซ็นต์ไทล์ที่ 90 หรือ fasting glucose มากกว่าเปอร์เซ็นต์ไทล์ที่ 90, มีความดันเลือด systolic หรือ diastolic มากกว่าเปอร์เซ็นต์ไทล์ที่ 90 หรืออัตราส่วนของ TG ต่อ HDL cholesterol มากกว่า 2.25

- เด็กอายุ 10-15 ปี ใช้ค่าความดันเลือด systolic มากกว่า 130 มม.ปรอท หรือ diastolic มากกว่า 85 มม.ปรอท, ระดับไตรกลีเซอไรด์ในพลาสมามากกว่า 150 มก./ดล., HDL น้อยกว่า 40 มก./ดล. ในผู้ชายและน้อยกว่า 50 มก./ดล. ในผู้หญิง, อัตราส่วนของ TG ต่อ HDL cholesterol มากกว่า 2.25 หรือ fasting glucose มากกว่า 100 มก./ดล.

- วัยรุ่นที่อายุมากกว่า 16 ปี ใช้เกณฑ์ตาม MAFLD ในผู้ใหญ่ คือ พังผืดในตับและลักษณะอย่างน้อย 1 ใน 3 ข้อ คือ (1) น้ำหนักเกินหรืออ้วน (2) เบาหวานชนิดที่ 2 (3) มีความผิดปกติของเมแทบอลิก

ระบาดวิทยา

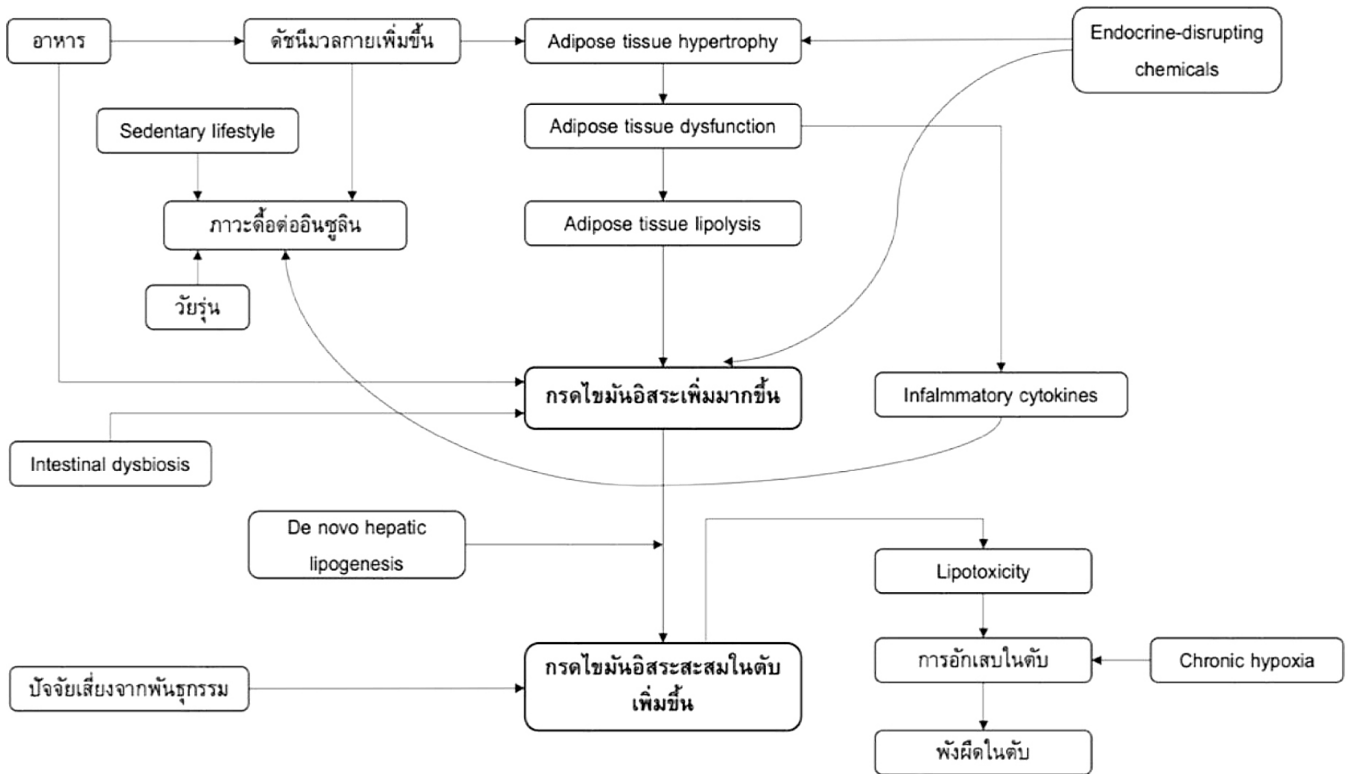
มีการศึกษาทางระบาดวิทยาเพียงเล็กน้อยเกี่ยวกับโรคตับคั่งไขมันในเด็ก ความชุกของโรคแตกต่างกันไปตามวิธีการตรวจที่ใช้ในการวินิจฉัย ได้แก่ การคัดกรองโดยใช้ serum alanine aminotransferase (ALT) และการตรวจอัลตราซาวด์พบไขมัน หรือยืนยันด้วยการตรวจชิ้นเนื้อตับ ในปัจจุบันพบความชุกของโรคตับคั่งไขมันมากขึ้นในเด็ก โดยเฉพาะเด็กอ้วนทั้งในประเทศไทยและต่างประเทศ ในการวิเคราะห์ห่อภิมาณความชุกของโรคตับคั่งไขมันในเด็กทั่วโลกอยู่ที่ร้อยละ 7.6 และความชุกในเด็กอ้วนพบสูงถึงร้อยละ 34.2³ โรคตับคั่งไขมันในเด็กมักพบในเด็กชายมากกว่าเด็กหญิง มีรายงานจาก The Study of Child and Adolescent Liver Epidemiology (SCALE) ในประเทศสหรัฐอเมริกาพบว่า ในเด็กอายุ 2-19 ปี พบความชุกในเด็กชายร้อยละ 11 และเด็กหญิงร้อยละ 7.9 ที่วินิจฉัยจากการเจาะชิ้นเนื้อตับ⁴ ส่วนในเด็กอ้วนพบโรคตับคั่งไขมันในเด็กชายร้อยละ 29.4 และเด็กหญิงร้อยละ 22.6⁵

นอกจากนี้ยังมีข้อมูลตั้งแต่ปี พ.ศ. 2533-2560 พบมีเด็กทั่วโลกที่เป็นโรคตับคั่งไขมันเพิ่มขึ้นจาก 19.34 ล้านคนเป็น 29.89 ล้านคน โดยเทียบเท่าการเพิ่มขึ้นปีละประมาณร้อยละ 1.35 โดยไม่คำนึงถึงเพศ และในปี พ.ศ. 2562 พบโรคตับคั่งไขมันในเด็กอ้วนสูงถึงร้อยละ 31.6 ซึ่งเพิ่มขึ้นจากสถิติทั่วโลกในประชากรทั่วไปร้อยละ 26.9⁶

พยาธิกำเนิด

โรคตับคั่งไขมันในเด็กเกิดจากปัจจัยต่าง ๆ ร่วมกัน ทั้งจากพันธุกรรม กระบวนการเหนือพันธุกรรม (epigenetics) สิ่งแวดล้อม หรือส่วนบุคคล มีรายงานทฤษฎีในการเกิดโรค คือ “multiple hit model”^{7,8} ในระยะเริ่มแรกของโรค จะมีการเพิ่มขึ้นของไขมันในตับ โดยเกิดจากการสะสมของไตรกลีเซอไรด์ในตับและการมีภาวะดื้อต่ออินซูลิน ซึ่งการสะสมของไขมันในตับสัมพันธ์กับการบริโภคอาหารที่มีพลังงานสูง พฤติกรรมนั่งนิ่งนาน (sedentary lifestyle) เช่น การนอนหรือนั่งอยู่นิ่ง ๆ นั่งดูโทรทัศน์ นั่งเล่นคอมพิวเตอร์ เป็นต้น ต่อมาในระยะที่สอง จะมีการหลั่งสารที่เกี่ยวข้องกับการอักเสบจากเซลล์ต่าง ๆ (inflammatory cytokines) หรือฮอร์โมนจากเซลล์ไขมัน (adipokines) การทำงานของไมโทคอนเดรียที่ผิดปกติ และภาวะ oxidative stress ซึ่งดับมีโอกาสดังกล่าวเกิดผลกระทบจากสิ่งเหล่านี้ได้ง่าย ทำให้เนื้อตับตาย พัฒนาเป็นพังผืด และนำไปสู่ภาวะตับแข็ง นอกจากนี้ พบว่ามีพยาธิกำเนิดเกี่ยวกับการเชื่อมโยงระหว่างสมองและตับ (gut-liver axis) ที่ผิดปกติและปัจจัยด้านพันธุกรรมร่วมด้วย (รูปที่ 1)

การสะสมของไขมัน มักเป็นจากการสะสมของไตรกลีเซอไรด์ ซึ่งมาจากการ esterification ของกลีเซอรอล (glycerol) และกรดไขมันอิสระ (free fatty acid) ที่ตับเป็นหลัก โดยทั่วไปการสะสมของไตรกลีเซอไรด์จะไม่เป็นพิษต่อตับ แต่การมีกรดไขมันอิสระที่มากเกินไป จะผ่านกระบวนการ acetyl coenzyme A (acyl-CoA) synthase ประกอบเป็น fatty acyl-CoA ซึ่งสามารถกระตุ้นให้เกิด β -oxidation และการทำงานของไมโทคอนเดรียผิดปกติ



รูปที่ 1 พยาธิกำเนิดของการเกิดโรคตับคั่งไขมัน (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 8)

เกิดอนุมูลอิสระปริมาณมาก ส่งผลให้เกิดโรคตับคั่งไขมัน ระดับกรดไขมันอิสระสูงจะทำให้มีภาวะดื้ออินซูลินทั่วร่างกายรวมถึงที่ตับด้วย โดยมีผลรบกวนการยับยั้งการสร้างกลูโคสที่ตับ และกระตุ้นการสร้างไขมัน นอกจากนี้กรดไขมันอิสระยังกระตุ้นให้เกิด proinflammatory cytokines ทั่วร่างกายรวมถึงที่ตับ ส่งเสริมให้เกิดโรคตับคั่งไขมันมากขึ้น

การเชื่อมโยงระหว่างสมองและตับที่ผิดปกติ โดยเกิดจากการเปลี่ยนแปลงของจุลินทรีย์ในลำไส้ จุลินทรีย์ในลำไส้ที่เจริญเติบโตมากเกินไป และการเปลี่ยนแปลงของเยื่อลำไส้ จุลินทรีย์จะหมักอาหารและสร้างกรดไขมันอิสระสายสั้น (short-chain fatty acids) ผลิตเอทานอล (ethanol) และเกิดการอักเสบตามมาคล้ายกับในผู้ที่ดื่มแอลกอฮอล์เรื้อรัง มีการเพิ่มขึ้นของปริมาณแบคทีเรียเข้าไปในระบบไหลเวียนของพอร์ทัล (portal) มากขึ้น รบกวนการเผาผลาญไขมัน เกิดการสร้างน้ำดีมากขึ้น กระบวนการต่าง ๆ เหล่านี้จะทำให้เกิดการทำลายตับ

มีรายงานเกี่ยวกับพันธุกรรม^{9,10} ที่มีส่วนเกี่ยวข้องกับการปรับกระบวนการสร้างและสลายไตรกลีเซอไรด์ที่เซลล์ตับโดยจากการตรวจ genome-wide association และ exome sequencing พบยีนที่สัมพันธ์กับการเกิดโรค ได้แก่ lipid droplet trafficking (patatin-like phospholipase domain-containing 3, *PNPLA3*) ส่งผลให้มีไขมันสะสมในตับมากขึ้นจากการรบกวนการทำงานของ lipid droplet และการหมุนเวียนของเซลล์ตับ นอกจากนี้

ยังพบความผิดปกติเกี่ยวกับการหลั่งของ low-density cholesterol (transmembrane 6 superfamily member 2, *TM6SF2*), lipid signaling/metabolism (hydroxysteroid 17-beta dehydrogenase, *HSD17B13*), de novo lipogenesis (*GCKR*), hepatic phosphatidylinositol acyl chain remodeling (*MBOAT7*) เป็นต้น (ตารางที่ 1) อย่างไรก็ตามพบว่า ปัจจัยด้านพันธุกรรมเป็นเพียงปัจจัยเสริมที่ทำให้เกิดพังผืดที่ตับ

ตารางที่ 1 ชนิดของหน่วยพันธุกรรมและหน้าที่ที่ส่งผลต่อการเกิดโรคตับคั่งไขมัน (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 11)

ยีน	ชนิดของเซลล์	หน้าที่
<i>PNPLA3</i>	Hepatocytes, stellate cells	Lipid droplet remodeling Modulation of retinol production and release
<i>TM6SF2</i>	Hepatocytes	VLDL, TG production
<i>MBOAT7</i>	Hepatocytes, hepatic sinusoidal cells, stellate cells	Remodeling of phosphatidylinositol
<i>HSD17B13</i>	Hepatocytes	Lipid droplet remodeling Retinol metabolism
<i>GCKR</i>	Hepatocytes	Raised glycolytic flux Regulation of de novo lipogenesis

TG, triglyceride; VLDL, very low-density lipoprotein

ปัจจัยเสี่ยง

มีหลายภาวะที่สัมพันธ์กับโรคตับคั่งไขมัน¹ เช่น อ้วน, ตื้อต่ออินซูลิน, หยุดหายใจขณะนอนหลับจากการอุดกั้น (obstructive sleep apnea, OSA), ภาวะก่อนเบาหวาน (prediabetes), เบาหวานชนิดที่ 2 (T2DM), ความดันเลือดสูง, ไขมันในเลือดผิดปกติ (dyslipidemia), ภาวะพร่องฮอร์โมนจากต่อมใต้สมอง (panhypopituitarism), ภาวะพร่องไทรอยด์ฮอร์โมน (hypothyroidism), ภาวะถุงน้ำรังไข่หลายใบ (polycystic ovary syndrome, PCOS), ภาวะขาดวิตามินดี, ประวัติโรคตับคั่งไขมันในครอบครัว, โรคคาวานชินโดรม, น้ำหนักแรกเกิดน้อยหรือมากกว่าเกณฑ์ปกติ เป็นต้น

ในเรื่องของเชื้อชาติพบว่า เด็กที่มีเชื้อชาติ Caucasian, Asian และ Hispanic มีความสัมพันธ์กับโรคตับคั่งไขมันมากกว่าเชื้อชาติแอฟริกันอเมริกัน รวมถึงปัจจัยเสริมในผู้ที่มีพันธุกรรมดังกล่าวข้างต้น

ตารางที่ 2 ปัจจัยเสี่ยงของโรคตับคั่งไขมันในเด็ก (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 8)

ปัจจัยเสี่ยงที่แก้ไขได้	ปัจจัยเสี่ยงที่ไม่สามารถแก้ไขได้
ภาวะอ้วน	น้ำหนักแรกเกิด
อาหาร	เชื้อชาติ
การออกกำลังกาย	อายุ
ภาวะขาดวิตามินดี	เพศ
ภาวะหยุดหายใจขณะนอนหลับจากการอุดกั้น	ประวัติโรคตับคั่งไขมันในครอบครัว
	พันธุกรรม

อาการและอาการแสดง

โรคตับคั่งไขมันเด็กส่วนใหญ่มักไม่แสดงอาการ อาจมีอาการไม่จำเพาะ เช่น อ่อนเพลีย ไม่สบายท้อง ปวดท้อง เป็นต้น อาจพบได้โดยบังเอิญจากการตรวจเลือดแล้วพบค่าการทำงานของตับผิดปกติ เกิดเลือดคั่ง หรือจากการตรวจทางรังสีวิทยาช่องท้องส่วนบน เช่น อัลตราซาวนด์ (ultrasound) เอกซเรย์คอมพิวเตอร์ (computerized tomography) หรือการตรวจภาพด้วยเรโซแนนซ์แม่เหล็ก (magnetic resonance imaging)

หากพัฒนาไปเป็นตับแข็งระยะสุดท้ายจะมีอาการและอาการแสดง เช่น ม้ามโต spider angioma หรือ palmar erythema ในผู้ที่เป็น decompensated cirrhosis จะพบรอยเขียวช้ำผิดปกติ ตัวและตาเหลือง อากาศัน ท้องมาน (ascites) อาการสมองฝ่อ (encephalopathy) หรือเลือดออกจากเส้นเลือดโป่งพองในระบบทางเดินอาหาร (variceal bleeding)

การตรวจเพื่อคัดกรอง

การคัดกรองโรคตับคั่งไขมันในเด็กมีความสำคัญ เนื่องจากส่วนใหญ่ไม่แสดงอาการ อาจพบโดยบังเอิญ และสามารถพัฒนาไปเป็นภาวะพังผืดในตับโดยอาจมีหรือไม่มีตับอักเสบ และอาจทำให้เกิดภาวะตับแข็งได้

ปัจจุบันแนะนำให้ใช้ค่า alanine aminotransferase (ALT) ในการคัดกรอง เนื่องจากไม่อันตราย ราคาไม่แพง สะดวก มีใช้อย่างแพร่หลาย และมีมาตรฐานเดียวกันในแต่ละสถานพยาบาล โดยใช้ค่าปกติ 22 ยูนิตต่อลิตร ในเด็กผู้หญิง และ 26 ยูนิตต่อลิตร ในเด็กผู้ชาย ส่วนภาวะ NASH ในเด็ก ส่วนมากจะพบว่ามีค่า ALT \geq 80 ยูนิตต่อลิตร¹

การใช้อัลตราซาวนด์ในการคัดกรอง มีความไวและความจำเพาะที่ต่ำ โดยเฉพาะอย่างยิ่งในเด็กที่มีไขมันในตับน้อยกว่าร้อยละ 33 จึงไม่แนะนำให้ใช้ ส่วนการใช้ MRI ในการตรวจไขมันในตับพบว่า มีความแม่นยำมากขึ้น

แต่อาจไม่สามารถทำได้ในทุกที่ มีราคาแพง และยังไม่มียาค่า cut-off ในการตรวจที่แน่ชัด นอกจากนี้ ยังมีการตรวจ CT ที่สามารถพบไขมันในตับได้พบว่า มีความไวร้อยละ 46-72 และ ความจำเพาะร้อยละ 88-95 แต่ไม่แนะนำให้นำมาใช้คัดกรอง เนื่องจากมีความเสี่ยงต่อการสัมผัสรังสี¹

ควรเริ่มตรวจคัดกรองในเด็กอายุ 9-11 ปี ที่เป็นกลุ่มเสี่ยงต่อการเป็นโรคตับคั่งไขมัน⁹ ได้แก่ เด็กที่มีโรคอ้วน (ดัชนีมวลกาย ≥ 95 เปอร์เซ็นไทล์) หรือภาวะน้ำหนักเกิน (ดัชนีมวลกาย ช่วง 88-94 เปอร์เซ็นไทล์) ร่วมกับมีโรคเบาหวานชนิดที่ 2, ภาวะก่อนเบาหวาน, ไขมันสูงในเลือด, PCOS, OSA, ผู้ที่มีพี่น้องหรือบิดามารดาที่มีน้ำหนักเกิน ร่วมกับโรคตับคั่งไขมัน และผู้ที่มีเชื้อชาติเสี่ยง ควรได้รับการตรวจคัดกรองด้วย serum ALT ในผู้ที่มีความเสี่ยงดังกล่าวถึงแม้ว่าจะมีค่า ALT ปกติจากการตรวจครั้งแรก ก็ควรได้รับการตรวจติดตาม ALT ทุก 2-3 ปี หากเด็กยังคงมีความเสี่ยงต่อการเป็นโรค

ผู้ที่มีค่า ALT สูงเกินสองเท่าของ upper normal limit โดยเฉพาะอย่างยิ่งเมื่อมีค่า ALT มากกว่าหรือเท่ากับ 80 ยูนิตต่อลิตรเป็นระยะเวลาานานมากกว่า 3 เดือน มีโอกาสเกิดโรคตับที่รุนแรงได้ จึงควรรับการตรวจเพิ่มเติมเพื่อวินิจฉัยโรคตับคั่งไขมัน หรือตรวจหาสาเหตุอื่น ๆ ที่ทำให้มีตับอักเสบเรื้อรัง

การตรวจเพื่อวินิจฉัย

การวินิจฉัยโรคตับคั่งไขมันในเด็ก สามารถตรวจได้จากการตรวจภาพทางรังสีวิทยา โดยอัลตราซาวนด์ เอกซเรย์คอมพิวเตอร์ การตรวจภาพด้วยเรโซแนนซ์แม่เหล็ก หรือการเจาะชิ้นเนื้อตับ อย่างไรก็ตาม อาจไม่มีความแม่นยำในการตรวจอัลตราซาวนด์มากนัก โดยพบว่าในการตรวจพบไขมันในตับ มีค่า positive predictive value (PPV) ร้อยละ 47-62¹² ส่วนการตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ มีความเสี่ยงจากการได้รับรังสี มีผลกระทบต่อร่างกายได้ จึงไม่แนะนำให้ใช้อัลตราซาวนด์หรือเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ในการวินิจฉัยทั่วไปของภาวะไขมันสะสมที่ตับ¹ ในเด็กที่สงสัยโรคตับคั่งไขมัน การวินิจฉัยจะต้องทำร่วมกับการวินิจฉัยแยกโรคกับภาวะอื่นที่ทำให้ค่า ALT สูง และ/หรือไขมันสะสมในตับออกไป เช่น โรควิลสัน โรคภูมิคุ้มกันตนเอง โรคตับอักเสบจากไวรัส โรคไมโทคอนเดรียทำงานผิดปกติ ภาวะไทรอยด์ทำงานผิดปกติ หรือยาต่าง ๆ เป็นต้น (ตารางที่ 3)

ในการวินิจฉัยโรคตับคั่งไขมันโดยใช้ลักษณะทางจุลพยาธิวิทยา มีการประเมินความรุนแรงโดยใช้ NAFLD Activity Score (NAS) จากจำนวนเซลล์ตับที่มีไขมันสะสม แบ่งเป็น 4 ระดับ ได้แก่ ระดับ 0 มีไขมันในตับน้อยกว่าร้อยละ 5, ระดับ 1 มีไขมันในตับ ร้อยละ 5-33, ระดับ 2 มีไขมันในตับ ร้อยละ 34-66 และระดับ 3 มีไขมันในตับมากกว่าร้อยละ 66

มีการใช้ MRI proton density fat fraction (MRI-PDFF) สามารถประเมินไขมันในตับได้แม่นยำมากขึ้น แบ่งเป็น 4 ระดับ ตามค่าเฉลี่ยร้อยละของไขมันที่พบกับระดับไขมันที่ตับทางจุลพยาธิวิทยา ได้แก่ ค่า MDI-PDFF ร้อยละ 2.6, ร้อยละ 9.2, ร้อยละ 15.1 และร้อยละ 16.8 เทียบเท่ากับระดับทางจุลพยาธิวิทยา ระดับ 0, ระดับ 1,

12 From Guidelines to Real-World Practice in Pediatrics

ระดับ 2 และระดับ 3 ตามลำดับ ซึ่งการใช้ MRI-PDFF มีความไวร้อยละ 74 อย่างไรก็ตาม สามารถพยากรณ์ระดับไขมันในตับได้เพียงร้อยละ 56 และยังไม่สามารถทดแทนการเจาะชิ้นเนื้อตับได้ การมีพังผืดอาจทำให้พบไขมันที่ตบน้อยลง¹⁰ นอกจากนี้ ยังไม่มีใช้การใช้ MRI-PDFF อย่างกว้างขวางเนื่องจากไม่มีเครื่องมือแพร่หลายและราคาสูง จึงยังไม่ได้แนะนำให้ใช้โดยทั่วไปในการวินิจฉัย

ตารางที่ 3 การวินิจฉัยแยกโรคที่เป็นสาเหตุของไขมันสะสมในตับในเด็ก (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 1 และ 13)

โรคทางพันธุกรรมและเมแทบอลิก	ยา	สารอาหารและอาหาร	การติดเชื้อ
<ul style="list-style-type: none"> Nonalcoholic fatty liver disease Fatty acid oxidation defects Mitochondrial disorders Citrin deficiency Wilson disease Uncontrolled diabetes (diabetes mellitus and Mauriac syndrome) Lipodystrophies Glycogen storage disease (type I and VI) Lysosomal acid lipase deficiency Familial combined hyperlipidemia Abeta/hypobetalipoproteinemia Galactosemia Fructosemia Tyrosinemia type 1 Cystic fibrosis 	<ul style="list-style-type: none"> Amiodarone Corticosteroids Methotrexate Antipsychotics, antidepressants Highly active antiretroviral therapy (HAART) Valproic acid Tamoxifen Nifedipine Vitamin 	<ul style="list-style-type: none"> Protein-energy malnutrition (Kwashiorkor) Parenteral nutrition Alcohol abuse Rapid weight loss (bariatric surgery) and acute starvation Anorexia nervosa 	<ul style="list-style-type: none"> ไวรัสตับอักเสบซี (genotype 3)

นอกจากนี้ ยังมีการศึกษาเพิ่มเติมโดยการตรวจ biomarkers เพื่อวินิจฉัย NASH โดยใช้ CK-18 fragments จากการตรวจเลือด ซึ่งเป็นสารจำเพาะที่ได้หลังเกิด hepatic apoptosis โดยมีความไวและความจำเพาะสูง สามารถใช้บอกระดับของ hepatic apoptosis ที่ใช้สำหรับการวินิจฉัย NASH ได้ แต่อาจยังไม่ได้นำมาใช้ในทางเวชปฏิบัติเนื่องจากไม่สามารถใช้บอกความรุนแรง และยังมีข้อมูลที่แตกต่างกันในหลายการศึกษา¹⁰

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ¹³

การตรวจทางเมแทบอลิซึมและการทำงานของตับ

- การตรวจเบื้องต้น ได้แก่ liver function tests, electrolyte, coagulation, international normalized ratio (INR)
- Fasting plasma glucose, lipid profile (cholesterol, triglycerides, HDL-cholesterol, LDL-cholesterol)
- Thyroid function tests

การตรวจเพื่อแยกสาเหตุอื่นที่ทำให้มีไขมันสะสมในตับ แสดงในตารางที่ 4

การตรวจเพื่อประเมินพังผืดในตับ

ปัจจุบันในผู้ใหญ่มีการประเมินพังผืดในตับโดยใช้ prediction scores ได้แก่ AST-to-platelet ratio, nonalcoholic fatty liver disease fibrosis score (NFS), fibrosis-4 index (FIB-4), and AST/ALT ratio นอกจากนี้ ยังมีการตรวจทางรังสีวิทยา ได้แก่ acoustic radiation force impulse (ARFI) การตรวจด้วยอัลตราซาวนด์, การตรวจ transient elastography (TE) และ magnetic resonance elastography (MRE)¹⁰

เด็กที่เป็นโรคตับคั่งไขมันบางรายอาจมีพังผืดโดยที่ไม่มีภาวะตับอักเสบได้ มีวิธีการตรวจเพื่อประเมินปริมาณของพังผืด เช่น pediatric NALFD Fibrosis Index (PNFI) โดยประเมินจากอายุ เส้นรอบเอวและระดับไตรกลีเซอไรด์ และการใช้ pediatric NAFLD fibrosis score (PNFS) โดยพบว่า ยังมีความแม่นยำต่ำในเด็ก¹⁰ นอกจากนี้ มีการศึกษาที่ใช้ MRE ในเด็กแล้วพบว่า ค่า PPV ในการตรวจพังผืดอยู่ที่ร้อยละ 74-76¹⁰ และ area under receiver operating characteristic curve ที่ 0.92¹ แต่อย่างไรก็ตามยังไม่มีค่ามาตรฐานในการประเมินในเด็ก

ตารางที่ 4 การตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อวินิจฉัยแยกโรคหรือภาวะอื่น (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 13)

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ	โรค/ภาวะ
Serum ceruloplasmin, 24-hour urine copper	Wilson disease
HBsAg, anti-HBs, anti-HBc	Hepatitis B
Anti-HCV (หากผล positive จึงส่ง HCV RNA ต่อไป)	Hepatitis C
ANA, anti-smooth muscle antibody, immunoglobulins	Autoimmune hepatitis
Plasma free fatty acids, acyl carnitine profile	Fatty acid oxidation disorders
Serum lactate, pyruvate	Mitochondrial disorders
Amino acids, organic acids	Organic acidemia
Serum lactate, ketone, uric acid	Glycogen storage disease
Alpha1-antitrypsin levels	Alpha1-antitrypsin deficiency
Serum transglutaminase antibody, total IgA	Celiac disease
Sweat chloride test	Cystic fibrosis

ANA, antinuclear antibody; HCV, hepatitis C

การประเมินความรุนแรง

การประเมินความรุนแรงของโรคตับคั่งไขมันในเด็ก ยังไม่มีการตรวจเพิ่มเติมเพื่อใช้ประเมินความรุนแรงของโรคตับคั่งไขมันในเด็กทั้งในระยะสั้นและระยะยาว

ในปัจจุบัน การเจาะชิ้นเนื้อตับเป็นการตรวจมาตรฐานเพื่อตรวจประเมินความรุนแรงของโรคตับคั่งไขมัน สามารถประเมินการอักเสบและปริมาณพังผืดในตับได้อย่างถูกต้อง รวมทั้งสามารถแยกโรคตับจากสาเหตุอื่น ๆ แต่เป็นการตรวจรุกล้ำจึงต้องอาศัยผู้เชี่ยวชาญในการตรวจ อาจมีความเสี่ยงในผู้ที่มีภาวะอ้วนมาก (ดัชนีมวลกาย ≥ 35 กก./ตร.ม.) และมีภาวะแทรกซ้อน เช่น อาการปวด ซึ่งเป็นอาการที่พบบ่อย อาการอื่น ๆ ที่พบได้น้อย ได้แก่ มีเลือดออกภายใน น้ำดีรั่วออกจากตับหรือถุงน้ำดี ลมรั่วในปอด ดังนั้นจึงควรพิจารณาเจาะชิ้นเนื้อตับในเด็กเฉพาะในรายที่มีความเสี่ยงการเกิด NASH หรือ advanced fibrosis ดังนี้^{1,14}

1. ตรวจร่างกายพบลักษณะของโรคตับเรื้อรัง หรือ portal hypertension เช่น ม้ามโต น้ำในช่องท้อง ตัวตาเหลือง, spider angioma หรือ palmar erythema เป็นต้น
2. ตรวจพบค่า ALT สูง (มากกว่า 80 ยูนิตต่อลิตร) ค่า AST/ALT มากกว่า 1 ในรายที่มีความเสี่ยงต่อการเกิด NASH

3. ตรวจพบภาวะพังผืดรุนแรงจากการตรวจทางรังสีวิทยา เช่น TE, MRE เป็นต้น
4. กรณีที่ไม่สามารถวินิจฉัยได้แน่ชัด และเพื่อแยกสาเหตุอื่นออกไป เช่น ในรายที่มีค่า autoantibodies ร่วมกับ globulin สูง สงสัยโรค autoimmune hepatitis
5. กรณีที่สงสัยว่าเกิดจากหลายสาเหตุร่วมกัน หรือเพื่อวินิจฉัย NASH ก่อนให้ยาที่มีพิษต่อตับ ซึ่งอาจมีกลไกที่ทำให้เกิด NASH ได้

ลักษณะทางจุลพยาธิวิทยาของโรคตับคั่งไขมันในเด็กมีความแตกต่างจากในผู้ใหญ่ โดยลักษณะที่พบในผู้ใหญ่ (NASH ชนิดที่ 1) คือ การมีไขมันสะสมในตับ ซึ่งส่วนใหญ่พบเป็นประเภท macrovesicle ร่วมกับ ballooning degeneration และ/หรือ perisinusoidal fibrosis (zone 3 lobular involvement) และมี portal tracts ที่ปกติ ส่วนในเด็ก (NASH ชนิดที่ 2) พบลักษณะ steatosis ร่วมกับ portal inflammation และ/หรือ fibrosis โดยมักไม่พบลักษณะ ballooning degeneration และ perisinusoidal steatosis อย่างไรก็ตาม ในเด็กส่วนใหญ่ อาจพบได้ทั้งสองลักษณะร่วมกัน¹⁰

ภาวะแทรกซ้อน

โรคตับคั่งไขมันในเด็กมีความสัมพันธ์กับความดันเลือดสูง ไขมันในเลือดผิดปกติ (ไตรกลีเซอไรด์สูง HDL ต่ำ) โรคหัวใจและหลอดเลือด โดยสามารถพบภาวะก่อนเบาหวานและโรคเบาหวานชนิดที่ 2 โรคหยุดหายใจขณะหลับ จากการอุดกั้น และมีรายงานเกี่ยวกับปัญหาด้านทางจิตสังคมร่วมด้วย เช่น ความเครียด ความนับถือตนเองต่ำ หรือคุณภาพชีวิตต่ำ เป็นต้น แม้ไม่ได้สัมพันธ์กับความรุนแรงของความเสียหายที่ตับ แต่อาจเพิ่มความเสี่ยงที่ทำให้เกิดการสะสมไขมันที่ตับมากขึ้น¹⁵

การรักษา

1. การรักษาโดยไม่ใช้ยา

การรักษาหลักในเด็กที่มีโรคตับคั่งไขมัน คือ การปรับเปลี่ยนพฤติกรรมในการบริโภค เพื่อลดภาวะไขมันสะสมในตับ โดยการลดพลังงานที่ได้จากสารอาหาร ลดการบริโภคอาหารและเครื่องดื่มที่มีน้ำตาล ลดการบริโภคอาหารที่มีไขมันสูง มีการศึกษาพบว่า การเพิ่มการบริโภคอาหารที่มีกรดไขมันโอเมก้า 3 (polyunsaturated fatty acids, PUFAs) สามารถลดระดับ AST ได้ที่ 6 เดือน และลด ALT ได้ที่ 12 เดือน กลุ่มที่บริโภคอาหารที่มีกรดไขมันโอเมก้า 3 มีจำนวนอาสาสมัครที่มีไขมันสะสมในตับลดลงจากการตรวจอัลตราซาวนด์มากกว่าในกลุ่มควบคุมร้อยละ 25 ที่ 6-12 เดือน¹⁶ แต่ยังไม่มีความชัดเจนของประโยชน์ของการรักษาโรคที่ประเมินด้วยการตรวจทางจุลพยาธิวิทยา จึงยังไม่ได้พิจารณาแนะนำ นอกจากนี้ ยังสามารถรักษาโดยการเพิ่มกิจกรรมด้านร่างกายมากขึ้น แนะนำให้ aerobic และ resistance training ตั้งแต่ระดับปานกลางถึงมาก โดยออกกำลังกายมากกว่าเท่ากับ 60 นาที และความถี่

มากกว่าหรือเท่ากับ 3 ครั้งต่อสัปดาห์¹⁷ และจำกัด screen time น้อยกว่า 2 ชั่วโมงต่อวัน โดยทั่วไปมีเป้าหมายเพื่อส่งเสริมให้น้ำหนักลดลง แต่อย่างไรก็ตาม ยังไม่มีการศึกษาที่แน่ชัดถึงจำนวนน้ำหนักที่ต้องลดในเด็ก⁸ มีเพียงรายงานการศึกษาในผู้ใหญ่ มีเป้าหมายในการลดน้ำหนักมากกว่าร้อยละ 10 จากน้ำหนักเริ่มต้น จะช่วยทำให้ NASH หายได้ประมาณร้อยละ 90¹

นอกจากนี้ ยังมีการรักษาภาวะอื่น ๆ นอกตับ เช่น ภาวะดื้อต่ออินซูลิน ภาวะไขมันสูงในเลือด หรือปัจจัยเสี่ยงอื่น ๆ ที่สามารถแก้ไขได้ซึ่งเป็นสิ่งสำคัญในการรักษาเช่นกัน ในเด็กที่มี OSA การรักษา OSA ช่วยทำให้ความรุนแรงของโรคตับคั่งไขมันลดลง⁹ การให้คำแนะนำ การสนับสนุนด้านจิตใจ และติดตามต่อเนื่องโดยสหสาขาวิชาชีพ จะช่วยทำให้เกิดผลลัพธ์ในการรักษาที่ดีมากยิ่งขึ้น

2. การรักษาด้วยยา

มีการศึกษาเกี่ยวกับยาต่าง ๆ ได้แก่ สารต้านอนุมูลอิสระ วิตามินดี โพรไบโอติกส์ และอื่น ๆ ในการรักษาในเด็ก ในผู้ใหญ่มีการแนะนำใช้ยา pioglitazone ในกรณีที่เป็นพังผืดชั้นรุนแรง แต่ในปัจจุบัน ยังไม่มียาที่ดีที่สุดที่ได้ว่าสามารถรักษาโรคตับคั่งไขมันในเด็กส่วนใหญ่ได้^{1,8}

2.1 Metformin

ยา metformin จะช่วยให้ภาวะดื้อต่ออินซูลินดีขึ้น และลดไขมันในตับจากการตรวจด้วยอัลตราซาวนด์ แต่การศึกษาเมื่อกินยาเปรียบเทียบกับยาหลอกแล้วติดตามผลพบว่า ค่า ALT ไม่แตกต่างกัน¹⁸

2.2 สารต้านอนุมูลอิสระ (วิตามินอี)

มีการศึกษาประสิทธิภาพของวิตามินอีพบว่า ไม่สามารถช่วยลดระดับ ALT ได้ เมื่อเทียบกับยาหลอก สามารถช่วยเปลี่ยนแปลงลักษณะทางจุลพยาธิวิทยาโดยมีลักษณะ ballooning ของเซลล์ตับดีขึ้น โดยมีคะแนน NAS ลดลง แต่ไม่สามารถทำให้หายจาก NASH ได้ในทุกราย¹⁸

2.3 วิตามินดี

วิตามินดี มีส่วนช่วยในการต้านการอักเสบ โดยการยับยั้งการทำงานของ nuclear factor kappa- β (NF- κ B) ซึ่งเป็นตัวหลักในการหลั่ง inflammatory mediators และ cytokines ช่วยปรับการทำงานภูมิคุ้มกันของร่างกาย ช่วยให้ภาวะ glucose intolerance ดีขึ้นและลดการดื้อต่ออินซูลิน¹⁹ นอกจากนี้ ยังพบว่าส่วนใหญ่ในเด็กที่เป็นโรคตับคั่งไขมันมีการขาดวิตามินดีร่วมด้วย¹ มีการศึกษาพบว่า การให้วิตามินดี 2,000 IU ต่อวันเป็นระยะเวลา 6 เดือนในเด็กที่เป็นโรคตับคั่งไขมัน สามารถช่วยลดระดับของ AST, ALT, TG, LDL, fasting blood glucose และจากการตรวจชิ้นเนื้อตับเปรียบเทียบกับก่อนและหลังได้รับยาพบว่า ช่วยลดปริมาณไขมันและการอักเสบของตับ แต่ไม่ช่วยในเรื่อง hepatocyte ballooning หรือพังผืดในตับอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ¹⁹ การให้วิตามินดีจึงยังไม่ได้แนะนำในเด็กที่เป็นโรคตับคั่งไขมันทุกราย

2.4 โพรไบโอติกส์

เนื่องจากความไม่สมดุลของแบคทีเรียในลำไส้อาจมีส่วนเกี่ยวข้องกับการพัฒนาไปเป็นโรคตับคั่งไขมันได้ จึงมีการศึกษาการใช้โพรไบโอติกส์เพื่อการรักษา เช่น *Lactobacillus rhamnosus* strain GG, VSL#3 ซึ่งประกอบด้วย แบคทีเรียที่ผลิตกรดแลคติกต่าง ๆ หรือแบคทีเรียหลายชนิดรวมกัน เป็นต้น เป็นระยะเวลา 2-4 เดือน เปรียบเทียบกับยาหลอก จาก 2 ใน 3 การศึกษาพบว่า ช่วยทำให้ค่า ALT และผลการตรวจอัลตราซาวนด์ดีขึ้น ทั้งนี้ยังช่วยเรื่องภาวะดื้อต่ออินซูลินและระดับไขมันในเลือด แต่ยังมีข้อจำกัดเรื่องความหลากหลายของโพรไบโอติกส์ในการทำการรักษา และไม่มีข้อมูลจากจุลพยาธิวิทยาในการประเมินผลการรักษา และการติดตามในระยะยาว จึงไม่สามารถบอกได้ว่าสามารถรักษาพังผืดหรือ NASH ได้ชัดเจน²⁰

2.5 อื่น ๆ

มีรายงานการให้ยา glucagon-like peptide-1 receptor agonist (GLP-1 RA) ซึ่งเป็นยาที่ทำให้ น้ำหนักลดมารักษาโรคตับคั่งไขมันในเด็กที่มีภาวะอ้วนและเบาหวานชนิดที่ 2 เนื่องจากมีหลักฐานในการลด steatohepatitis ได้ แต่ยังมีข้อจำกัดในเด็ก⁹

ในปัจจุบันมียาที่ยังอยู่ในขั้นตอนการศึกษาเพิ่มเติม เช่น losartan ซึ่งเป็นยาลดความดันเลือดในกลุ่ม angiotensin II receptor blocker (ใช้ในเด็กอายุตั้งแต่ 6 ปีขึ้นไป) มารักษาโรคตับคั่งไขมันในเด็ก อายุ 8-17 ปี ที่มีน้ำหนัก 70-149 กิโลกรัม โดยรับประทาน 100 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง เป็นระยะเวลา 24 สัปดาห์ โดยพบว่า สามารถช่วยลดค่า ALT ได้¹⁰ แต่ยังคงต้องติดตามผลการรักษาต่อไป

การผ่าตัดเพื่อลดน้ำหนัก

การผ่าตัดเพื่อลดน้ำหนัก (bariatric surgery) คือ การผ่าตัดลดขนาดของกระเพาะอาหาร ด้วยวิธี vertical sleeve gastrectomy หรือวิธี laparoscopic sleeve gastrectomy และอาจร่วมกับการผ่าตัดเพื่อลดการดูดซึมสารอาหารด้วยวิธี Roux-en-y gastric bypass ซึ่งการผ่าตัดเพื่อลดน้ำหนักนี้มีประสิทธิภาพในการลดน้ำหนักในผู้ที่มีภาวะอ้วนรุนแรง (ดัชนีมวลกาย ≥ 35 กก./ตร.ม.) เป็นวิธีที่ได้รับการอนุมัติในเด็กและวัยรุ่นอายุน้อยกว่า 18 ปี พบว่า ทำให้ดัชนีมวลกายลดลง โรคร่วมหรือภาวะแทรกซ้อนต่าง ๆ ลดลง จากการศึกษาในผู้ใหญ่พบว่า ภาวะ NASH สามารถหายได้สูงถึงร้อยละ 89 ภายหลังจากผ่าตัดที่ 1-2 ปี¹ มีการศึกษาในวัยรุ่นที่อ้วนและได้รับการผ่าตัดโดย laparoscopic sleeve gastrectomy พบว่า สามารถช่วยลดไขมัน การอักเสบและพังผืดที่ตับ เมื่อติดตามภายหลังการผ่าตัดไป 1 ปี²¹ นอกจากนี้ มีการศึกษาพบว่า ภายหลังจากการผ่าตัดนี้จะทำให้ค่า ALT และ AST ดีขึ้น อย่างไรก็ตาม ผลการรักษาไม่แตกต่างกับกลุ่มที่ใช้ lifestyle intervention¹

ในปัจจุบัน มีข้อบ่งชี้การผ่าตัดเพื่อลดน้ำหนักในวัยรุ่นอ้วน ได้แก่ ผู้ที่มีดัชนีมวลกายมากกว่า 35 กก./ตร.ม. ร่วมกับมีโรคร่วมรุนแรงอย่างน้อย 1 โรค เช่น โรคเบาหวานชนิดที่ 2, OSA ที่รุนแรง, ภาวะ pseudotumor cerebri หรือมีไขมันและการอักเสบที่ตับ เป็นต้น หรือผู้ที่มีดัชนีมวลกายมากกว่า 40 กก./ตร.ม. ร่วมกับมีโรคอื่น ๆ เช่น ความดันเลือดสูง, ไขมันผิดปกติ, OSA ที่ไม่รุนแรง, ภาวะดื้อต่ออินซูลิน หรือน้ำหนักที่มีผลต่อคุณภาพชีวิต เป็นต้น²²

การดำเนินโรค

โรคตับคั่งไขมันมีการดำเนินโรคอย่างค่อยเป็นค่อยไปในคนส่วนใหญ่ ทำให้อาจมีการวินิจฉัยที่ล่าช้า โรคมีความรุนแรงเร็วขึ้นในรายที่มีปัจจัยเสี่ยง เช่น ภาวะอ้วน โรคเบาหวาน โรคไขมันในเลือดสูง เป็นต้น ผู้ป่วยเด็กที่เป็นโรคตับคั่งไขมัน ร้อยละ 25-33 มีความรุนแรงกลายเป็น NASH และร้อยละ 20 ของผู้ป่วยกลุ่มนี้มีความรุนแรงของโรคเพิ่มขึ้นโดยการเกิดพังผืดในตับ^{9,23} มีความเสี่ยงที่จะเกิดภาวะแทรกซ้อนภายนอกตับ ตับแข็ง และตับวายมากขึ้น นอกจากนี้ มีข้อมูลรายงานโรคตับคั่งไขมันในเด็กที่สามารถเกิดได้ตั้งแต่ช่วงอยู่ในครรภ์มารดา (in utero) และตรวจพบได้ตอนช่วงวัยทารก⁹

โรคตับคั่งไขมันในเด็กมีความรุนแรงมากกว่าโรคตับคั่งไขมันที่พบในผู้ใหญ่²⁴ โดยพบภาวะพังผืดในตับระดับ 3 หรือสูงกว่า เมื่อได้รับการวินิจฉัยที่ประมาณร้อยละ 15 ในผู้ใหญ่ระดับพังผืดมีความเกี่ยวข้องกับโรคตับที่ทำให้มีอัตราการเสียชีวิตที่มากขึ้น พบว่าโรคตับคั่งไขมันในผู้ใหญ่มีอัตราตายสัมพันธ์กับโรคอื่น โรคหัวใจและหลอดเลือด ภาวะตับแข็ง และโรคมะเร็งเซลล์ตับ (hepatocellular carcinoma)²⁵ แต่ยังมีข้อมูลจำกัดในเรื่องของความเจ็บป่วยร่วมและอัตราการเสียชีวิตในเด็ก

สรุป

โรคตับคั่งไขมันเป็นสาเหตุของโรคตับเรื้อรังในเด็กที่พบความชุกเพิ่มขึ้นอย่างต่อเนื่อง การวินิจฉัยในระยะแรกอาจทำได้ยาก มีการดำเนินโรคถึงระดับที่รุนแรงได้ และมีภาวะแทรกซ้อนต่าง ๆ ในหลายระบบของร่างกาย ส่งผลต่อความกังวลที่เพิ่มสูงขึ้นทั้งต่อตัวผู้ป่วยเองและครอบครัว การคัดกรองโดยเฉพาะอย่างยิ่งในเด็กที่เป็นกลุ่มเสี่ยง การเฝ้าระวังก่อนการพัฒนาไปเป็นโรคที่รุนแรง รวมถึงการวินิจฉัยและรักษาได้อย่างรวดเร็ว นั้นจึงมีความสำคัญอย่างยิ่ง

เอกสารอ้างอิง

1. Vos MB, Abrams SH, Barlow SE, 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. Eslam M, Alkhoury N, Vajro P, et al. Defining paediatric metabolic (dysfunction)-associated fatty liver disease: an international expert consensus statement. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2021; 6: 864-73.
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. 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.
5. Yu EL, Golshan S, Harlow KE, et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in children with obesity. *J Pediatr* 2019; 207: 64-70.
6. Ramírez-Mejía MM, Díaz-Orozco LE, Barranco-Fragoso B, Méndez-Sánchez N. A review of the increasing prevalence of metabolic-associated fatty liver disease (MAFLD) in children and adolescents worldwide and in Mexico and the implications for public health. *Med Sci Monit* 2021; 27: e934134.
7. Fang YL, Chen H, Wang CL, Liang L. Pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease in children and adolescence: From “two hit theory” to “multiple hit model”. *World J Gastroenterol* 2018; 24: 2974-83.
8. Shaunak M, Byrne CD, Davis N, Afolabi P, Faust SN, Davies JH. Non-alcoholic fatty liver disease and childhood obesity. *Arch Dis Child* 2021; 106: 3-8.
9. Cusi K, Isaacs S, Barb D, et al. American association of clinical endocrinology clinical practice guideline for the diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease in primary care and endocrinology clinical settings: co-sponsored by the american association for the study of liver diseases (AASLD). *Endocr Pract* 2022; 28: 528-62.
10. Nobili V, Alisi A, Valenti L, Miele L, Feldstein AE, Alkhoury N. NAFLD in children: new genes, new diagnostic modalities and new drugs. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2019; 16: 517-30.
11. Dongiovanni P, Paolini E, Corsini A, Sirtori CR, Ruscica M. Nonalcoholic fatty liver disease or metabolic dysfunction-associated fatty liver disease diagnoses and cardiovascular diseases: From epidemiology to drug approaches. *Eur J Clin Invest* 2021; 51: e13519.
12. 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.
13. Vajro P, Lenta S, Socha P, et al. Diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents: position paper of the ESPGHAN Hepatology Committee. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012; 54: 700-13.
14. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, 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.

15. Karaivazoglou K, Kalogeropoulou M, Assimakopoulos S, Triantos C. Psychosocial issues in pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *Psychosomatics* 2019; 60: 10-7.
16. Chen LH, Wang YF, Xu QH, Chen SS. Omega-3 fatty acids as a treatment for non-alcoholic fatty liver disease in children: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Nutr* 2018; 37: 516-21.
17. Medrano M, Cadenas-Sanchez C, Alvarez-Bueno C, et al. Evidence-based exercise recommendations to reduce hepatic fat content in youth- a systematic review and meta-analysis. *Prog Cardiovasc Dis* 2018; 61: 222-31.
18. Lavine JE, Schwimmer JB, Van Natta ML, 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.
19. 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.
20. Mann JP, Tang GY, Nobili V, Armstrong MJ. Evaluations of lifestyle, dietary, and pharmacologic treatments for pediatric nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019; 17: 1457-76.
21. Manco M, Mosca A, De Peppo F, et al. The benefit of sleeve gastrectomy in obese adolescents on nonalcoholic steatohepatitis and hepatic fibrosis. *J Pediatr* 2017; 180: 31-7.e2
22. Kansra AR, Lakkunarajah S, Jay MS. Childhood and adolescent obesity: a review. *Front Pediatr* 2020; 8: 581461.
23. Lee-Kim V, Morkem R, Barber D, Flemming JA, Kehar M. Awareness, management, and practice patterns of pediatric NAFLD by primary care physicians. *Paediatr Child Health* 2021; 27: 93-8.
24. Holterman AX, Guzman G, Fantuzzi G, et al. Nonalcoholic fatty liver disease in severely obese adolescent and adult patients. *Obesity (Silver Spring)* 2013; 21: 591-7.
25. Ekstedt M, Hagstrom H, Nasr P, et al. Fibrosis stage is the strongest predictor for disease-specific mortality in NAFLD after up to 33 years of follow-up. *Hepatology* 2015; 61: 1547-54.

