



Titel:	Non-alkoholisk fedtleversygdom (NAFLD) hos børn og unge
Forfattergruppe:	Vibeke Brix Christensen, Kasper Dalby, Cilius Esmann Fonvig, Henning Grønbæk og Jens-Christian Holm.
Fagligt ansvarlige DPS-udvalg:	Adipositasudvalget og Gastroenterologiudvalget.
Tovholders navn og mail:	Cilius Esmann Fonvig (ciliusf@gmail.com)

Non-alkoholisk fedtleversygdom (NAFLD) hos børn og unge

- Landsdækkende klinisk lægefaglig retningslinje.

Indholdsfortegnelse

Non-alkoholisk fedtleversygdom (NAFLD) hos børn og unge	1
Indholdsfortegnelse	1
Resume	2
Flowchart - NAFLD udredning og behandling hos børn og unge	3
Del 1: Primær screening og diagnostik af NAFLD.....	4
Formål og målgruppe	4
Baggrund	4
Definition	4
Prævalens	5
Symptomer og objektive fund.....	5
Risikogrupper og naturhistorie.....	5
Diagnostik	6
Differentialdiagnostik	9
Del 2: Behandling og opfølgning af NAFLD	10
Normal ALAT	10
Behandling af NAFLD	10
Monitorering	11
Diagnosekoder	11
Referencer	11
Interessekonflikter.....	13
Appendiks	13

Resume

Non-alkoholisk fedtleversygdom (NAFLD) er en eksklusionsdiagnose, der kræver tilstedeværelse af fedt i leveren og udelukkelse af andre årsager til fedtlever.

NAFLD omfatter et spektrum af leversygdom fra simpel steatose (NAFL) til steatohepatitis (NASH) med inflammation og fibrose og risiko for udvikling af cirrose.

Hos langt de fleste børn og unge kan NAFLD være **associeret med overvægt**, insulinresistens, dyslipidæmi, hypertension og søvnapnø.

NAFLD er ofte asymptomatisk (se afsnittet 'Symptomer og objektive fund').

Børn og unge med overvægt eller mistanke om fedtleversygdom bør screenes med ALAT.

Vedvarende (≥ 3 mdr) forhøjet ALAT (over 45 U/l) bør give mistanke om NAFLD og udløse en **minimum-udredning**:

- ALAT, GGT, basisk fosfatase, INR, (ASAT)
- Udredning for infektion med Epstein-Barr virus (EBV)
- Leukocytter+differentialtælling, trombocytter, hæmoglobin, TSH
- Faste-værdier af: Blodsukker, HbA1c, triglycerid, LDL-, HDL- og total kolesterol
- Blodtryk
- Ultralyd af abdomen (differentialdiagnostisk)

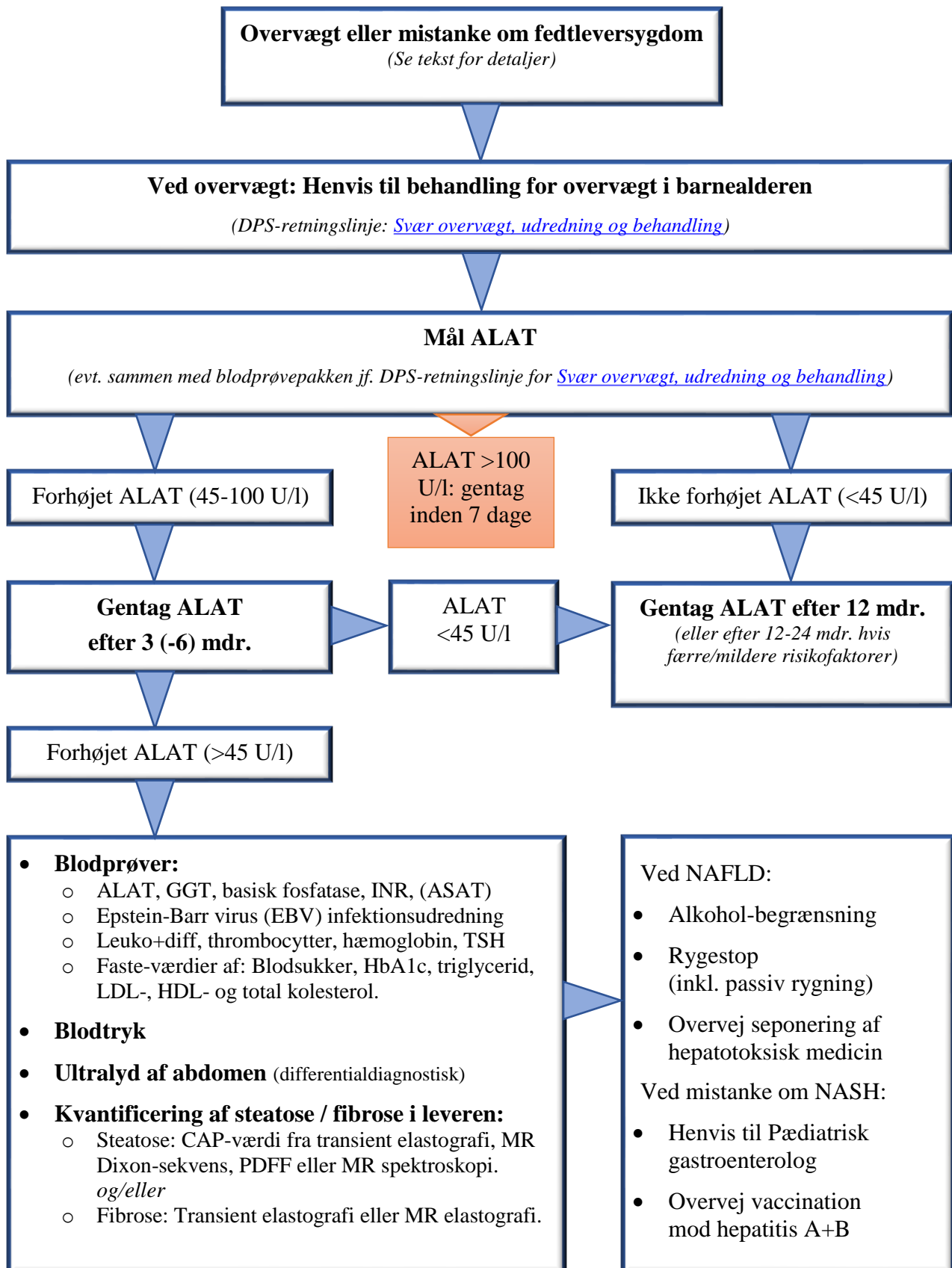
Elastografi af leveren (eks. transient elastografi eller MR elastografi) kan anvendes til vurdering af graden af fibrose.

MR-skanning er billeddiagnostisk den mest optimale metode til evaluering af graden af steatose i leveren. Elastografi med CAP-værdi kan ligeledes anvendes til vurdering af graden af steatose.

Behandlingen af NAFLD er behandling af overvægt [1] i en tværsektoriel pædiatrisk behandlingsenhed (se DPS-retningslinjen: [Svær overvægt, udredning og behandling hos børn og unge i pædiatrisk regi](#)) [2].

Årlig monitorering af børn og unge med NAFLD:

- Blodtryk (obs hypertension). (se [DPS klaringsrapport, Hypertension hos børn og unge](#))
- Blodsukker og HbA1c, fasteværdier (obs insulinresistens). (se [DSBD national instruks for behandling af Type 2 Diabetes](#))
- Triglycerid, LDL-, HDL- og total kolesterol, fasteværdier (obs dyslipidæmi). (se DPS-retningslinjen: [Svær overvægt, udredning og behandling hos børn og unge i pædiatrisk regi](#))
- Graden af leversteatose og -fibrose.


Flowchart - NAFLD udredning og behandling hos børn og unge


Del 1: Primær screening og diagnostik af NAFLD

Formål og målgruppe

At udfærdige en landsdækkende klinisk lægefaglig retningslinje til brug i samspil mellem privat praksis, kommuner og hospitalssektoren i forbindelse med diagnosticering og behandling af NAFLD hos børn og unge.

Baggrund

Non-alkoholisk fedtleversygdom (NAFLD = non-alcoholic fatty liver disease) er kendetegnet ved øget fedtophobning i leveren. NAFLD kan udvikle sig med inflammation (NASH = non-alcoholic steatohepatitis), fibrose og cirrose med risiko for udvikling af komplikationer hertil samt øget risiko for primær leverkræft (hepatocellulært carcinom).

På grund af den tætte relation til overvægt er NAFLD blevet den mest almindelige leversygdom hos børn og unge i USA. NAFLD ses sjældent hos børn og unge uden overvægt [3].

En af de seks overordnede anbefalinger fra 'The WHO Report Ending Childhood Obesity Commission 2016', som også understøttes af UNICEFs børnerettighedskonvention [4], er at sikre tilgængelighed af behandling af overvægt for både børn og unge, som en del af Universal Health Coverage ([WHO; Report of the commission on ending childhood obesity](#)).

Det fremhæves specifikt, at sundhedsprofessionelle bør prioritere overvægt hos børn og unge og ikke bidrage til at negligere eller stigmatisere denne udsatte gruppe.

Definition

Pædiatrisk NAFLD defineres som kronisk hepatisk steatose hos børn/unge (≤ 18 år), som oftest ikke er sekundær til genetiske leversygdomme, metaboliske sygdomme, infektioner, brug af steatogen medicin, alkoholindtag eller svær undervægt. Hos langt de fleste børn og unge er NAFLD associeret med overvægt, insulinresistens og dyslipidæmi (typisk høj koncentration af triglycerid og lav koncentration af HDL-kolesterol), hypertension og obstruktiv søvnapnø.

Hepatisk steatose defineres forskelligt afhængigt af målemetode:

- Magnetic resonance spectroscopy (MRS) $> 1,5\%$ fedtindhold i leveren [5].
- Magnetic resonance imaging (MRI) proton density fat fraction (PDFF) $> 5\%$ fedtindhold i leveren [6].
- Leverbiopsi $> 5\%$ fedtindhold i leveren [7].
- Transient elastografi: Der er foreslået en CAP (Controlled Attenuation Parameter)-værdi på over 225 dB/m til detektion af $> 5\%$ fedtindhold i leveren [8].

NAFLD inddeles histologisk i stigende sværhedsgrad:

- a) NAFL = Steatose ("simpel" fedtlever).
- b) NASH = Steatohepatitis (inflammation, ballooning).
- c) Fibrose/cirrose (Kleiner F0-F4; hvor F4 = cirrose).

Prævalens

Op til 40% af børn og unge med overvægt og svær overvægt frembyder NAFLD.

Op til 5% af børn og unge med normal vægt frembyder NAFLD.

NAFLD kan i enkelte tilfælde ses allerede fra barnets 1. leveår. Prævalensen stiger med stigende alder [3, 9].

Symptomer og objektive fund

I lighed med andre kroniske leversygdomme er NAFLD **ofte asymptomatisk**.

De kliniske symptomer og fund kan være helt fraværende eller er uspecifikke i form af:

- Træthed, irritabilitet/ubehag, almen sygdomsfølelse, mavesmerter (uspecifikke, evt. lokaliseret i øvre højre kvadrant), kløe, søvnbesvær, koncentrationsbesvær, diarré, svimmelhed, ankelødem, hovedpine, muskelkramper, muskelsmerter m.fl.
- Objektive fund kan være: hepatomegali, splenomegali, spider nævi, palmart erytem, øget abdominalomfang, abnorm blødningstendens eller ikterus [10].
- Biokemisk kan ses transaminasæmi, ASAT/ALAT-ratio > 1, nedsat insulinfølsomhed eller trombocytopeni.

Ved fremskreden leversygdom:

- træthed, ikterus, hepatisk kløe, splenomegali, trombocytopeni, spider nævi og palmart erytem, og abnorm grad af blå mærker.

Ved dekomenseret leversygdom kan yderligere ses:

- variceblødning, ascites og hepatisk encephalopati.

Imidlertid er åbenlyse tegn og symptomer på fremskreden fibrose eller cirrose meget sjælden hos børn og unge med NAFLD [11, 12].

Risikogrupper og naturhistorie

NAFLD har højest prævalens blandt børn og unge med overvægt, præ-diabetes, type 2 diabetes mellitus, obstruktiv søvnapnø og panhypopituitarisme, børn og unge med kaukasiske, asiatiske eller latinamerikanske etniciteter samt hos drenge [3].

I et amerikansk studie på 484 børn og unge i alderen 2-17 år med NAFLD havde 15% på diagnosetidspunktet allerede udviklet betydende fibrose (\geq grad 3) [13]. Både simpel steatose (NAFL), NASH og leverfibrose kan behandles, hvor behandlingen af den underliggende overvægt med vægttab er den primære strategi.

Blandt voksne er NAFLD associeret med øget mortalitet [14], primært på baggrund af hjerte-kar-sygdom, cirrose og hepatocellulært carcinom [15]. Blandt voksne er graden af leverfibrose den bedste markør for fremtidig lever-relateret dødelighed [15]. NAFLD blandt børn og unge kan være et udtryk for en anden og mere alvorlig sygdomsudvikling end blandt voksne [16]. Begrænsede data tyder på, at børn diagnosticeret med NAFLD har øget sygelighed og dødelighed i voksenalderen [17]. Risikoen for øget sygelighed stiger med antallet af overvægtsrelaterede komplikationer.

Følgende børn og unge bør screenes for NAFLD:

- 1) Alle børn og unge med svær overvægt (BMI >2,0 SD eller >97-percentil), hypopituitarisme eller familiær disposition til NAFLD.
- 2) Børn og unge med overvægt (BMI >1,3 SD eller >90-percentil) fra og med 9-års-alderen.
- 3) Alle børn og unge hvor der er mistanke om fedtleversygdom.

Mistanke:

Foruden overvægt kan man mistænke NAFLD ved bl.a.

- *Træthed, irritabilitet/ubehag, almen sygdomsfølelse, mavesmerter (uspecifikke, evt. lokaliseret i øvre højre kvadrant), kløe, søvnbesvær, koncentrationsbesvær, diarré, svimmelhed, ankelødem, hovedpine, muskelkramper, muskelsmerter m.fl.*
- *Objektive fund kan være: hepatomegali, splenomegali, spider nævi, palmar erytem, øget abdominalomfang, abnorm blødningstendens eller ikterus [10].*
- *Biokemisk kan ses transaminascæmi, ASAT/ALAT-ratio > 1, nedsat insulinfølsomhed eller trombocytopeni.*

Diagnostik

Diagnostikken af NAFLD bør varetages, hvor der er kompetencer til at tolke resultaterne af undersøgelserne. Henvis gerne til børneafdeling med gastroenterologisk/hepatologisk ekspertise i tvivlstilfælde.

NAFLD er en udelukkelsesdiagnose, der kræver tilstedeværelse af fedt i leveren og udelukkelse af andre årsager til fedtlever end NAFLD.

Børn og unge med overvægt og vedvarende forhøjede leverenzymmer må ikke blot antages at have NAFLD, før andre årsager til vedvarende forhøjede leverenzymmer er udelukkede.

Der findes ingen non-invasive markører der er følsomme nok til med sikkerhed at forudsige sværhedsgraden af NAFLD; dog er NASH hyppigere til stede hos børn med ALAT-koncentrationer ≥ 80 U/L sammenlignet med dem med ALAT-koncentrationer < 80 U/L (41% vs 21%) [18].

Biokemisk:**ALAT:**

Plasmakoncentrationen af alanin-aminotransferase (ALAT) er for nuværende den bedste screeningstest for NAFLD blandt børn og unge; dog har analysen betydelige begrænsninger, herunder at børn og unge med NAFLD godt kan præsentere med normale plasmakoncentrationer af ALAT (falsk negativt resultat).

Fortolkning af ALAT-screening:

- 1) Forhøjet ALAT (>45 U/l) kontrolleres efter ca. 3 (-6) måneder.
- 2) Vedvarende (≥ 3 måneder) forhøjede ALAT-koncentrationer (>45 U/l) udredes for NAFLD og anden kronisk hepatitis (se afsnittet 'Differentialdiagnostik').

ALAT >100 U/l gentages inden for 7 dage.

Ved ALAT > 100 U/l henvises til DPS retningslinje "[ALAT-stigning hos børn](#)".

Til dato er der ingen af de non-invasive/biokemiske scores eller algoritmer der er tilstrækkeligt præcise eller tilstrækkeligt validerede til at være klinisk brugbare til at diagnosticere NAFLD.

Billeddiagnostik til vurdering af steatose og fibrose:***Steatose:***

Ultralyd kan ikke anbefales til screening, diagnostik eller monitorering af NAFLD på grund af den lave følsomhed og specificitet [19, 20].

Ultralyd bør anvendes differentialdiagnostisk mhp. at udelukke intrahepatiske processer, cyster eller patologi omkring galdeblæren. Ved påvist steatose ved ultralydsskanning er graden af steatose ofte >20%. For mere nøjagtig bestemmelse af fedtindhold kan man anvende MR skanning til diagnostik af graden af steatose (se nedenfor).

MR-skanning (konventionel MRI eller MR spektroskopi) er den mest optimale og pålidelige billeddiagnostiske undersøgelsesmetode til at vurdere fedtindholdet i leveren [21].

- **Konventionel MRI** (eks. proton density fat fraction (PDFF), "Dixon-sekvens") [6] er en hurtig operatør-uafhængig skanning, og er den mest tilgængelige MR undersøgelse.
- **MR spektroskopi** [5] er endnu mere præcis end MRI, men er knap så tilgængelig.

MR-skanning til kvantificering af fedtindholdet i leveren bør, hvis tilgængelig, indgå i primærdiagnostikken af NAFLD.

Elastografi

- **Transient elastografi (TE) med CAP-værdi** mhp. steatose er undersøgt i et enkelt pædiatrisk biopsiverificeret studie med en optimal cut-off CAP (Controlled Attenuation Parameter)-værdi på 225 dB/m (sensitivitet = 0.87, specificitet = 0.83, positiv prædiktiv værdi = 0.71, negativ prædiktiv værdi = 0.93, AUROC = 0.93 (95% CI 0.87–0.99)). [8]

Fibrose:

Elastografi til vurdering af leverfibrose, er overvejende blevet vurderet hos voksne og bliver mere og mere tilgængelig på mange behandlingssteder. Den pædiatriske litteratur er karakteriseret ved små studiepopulationer og især et lille antal patienter med klinisk signifikant fibrose (fibrosegrad ≥ 2).

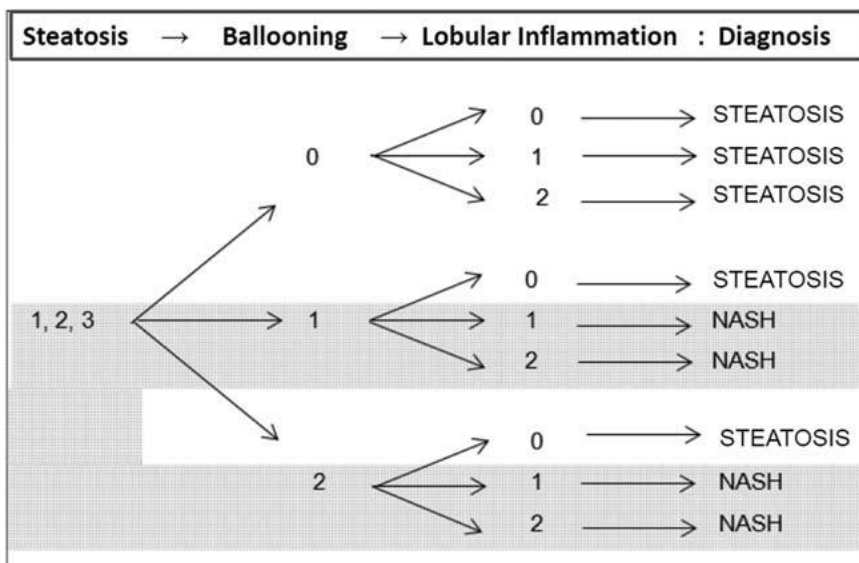
- **Transient elastografi (TE)** (Fibroscan®) har vist sig at kunne forudsige klinisk signifikant fibrose relativt præcist (AUROC på 0.79 – 1.0) [22–24]. TE er særligt anvendelig til at udelukke fibrose (TE < 5 kPa) [24], men kan også anvendes til mere betydende grader af fibrose og cirrose (fibrosegrad ≥ 3). [25]

- **Magnetisk resonans elastografi (MRE)** registrerer klinisk signifikant fibrose med en AUROC på 0.92 og er skanner- og operatør-uafhængige [26].

Disse teknologier vil have gavn af yderligere valideringsundersøgelser for at bestemme optimale cut-offs og muligheden for opfølgning af fibrosegraden hos børn.

Leverbiopsi anbefales primært anvendt i de tilfælde, hvor der er differentialdiagnostisk tvivl og særligt ved manglende biokemisk forbedring (manglende fald/normalisering i ALAT) på trods af livsstilsintervention og relevant vægttab.

Leverbiopsi er den nuværende gold standard til at definere forekomsten og sværhedsgraden af NAFLD, herunder tilstedeværelsen af NASH og graden af fibrose, samt til at udelukke alternative og/eller samtidige diagnoser. Leverbiopsi har dog begrænsninger vedr. diagnostik og monitorering af NAFLD samt bærer risici for biopsi-relaterede komplikationer (blødning, infektion, død etc). Der findes en valideret NASH score ('Steatosis, Aactivity, and Fibrosis (SAF)-score') [27], hvor man anvender 'Kleiner fibrose score' til samlet at vurdere graden af steatose, ballooning og lobulær inflammation og herved afgøre graden af fibrose samt om der er NASH:



Diagnostisk algoritme for NASH-diagnose ved leverbiopsi (semikvantitativ ud fra SAF-score).

En anden score, 'NAFLD Activity Score' (NAS) [28, 29] er ikke beregnet til at stille den kliniske diagnose NASH [30], men er bedst valideret som evaluering af et behandlingsrespons for en given intervention.

Man skal være opmærksom på, at ved NASH hos børn og unge er der beskrevet 2 undertyper: Type 1, der minder om NASH hos voksne (steatose, inflammation og ballooning sv.t. SAF score) og type 2, der er præget af steatose med portal inflammation med eller uden portal fibrose, og uden ballooning og perisinusoidal fibrose [31]. Type 1 er mindre hyppig hos børn og unge.

Det anbefales, at patologer angiver både SAF og NAS score samt Kleiner fibrose score ved vurdering af leverbiopsier hos børn og unge med NAFLD.



Differentialdiagnostik

Advarselstegn for fremskreden leversygdom: kronisk træthed, GI blødning, ikterus, splenomegali, fast/hård lever ved palpation, forstørret venstre leverlobus, trombocytopeni, leukocytopeni, forhøjet konjugeret bilirubin, forhøjet INR.

Frembyder patienten advarselstegn bør der konfereres med pædiatrisk gastroenterolog.

Minimum-udredning, der også belyser en eventuel tilstedeværelse af anden kronisk leversygdom:

- ALAT, GGT, basisk fosfatase, INR, (ASAT)
- Udredning for infektion med Epstein-Barr virus
- Leukocytter+differentialtælling, trombocytter, hæmoglobin, TSH
- Faste-værdier: Blodsukker, HbA1c, triglycerid, LDL-, HDL- og total kolesterol
- Blodtryk
- Ultralyd af abdomen (differentialdiagnostisk)

ALAT >100 U/l gentages inden for 7 dage.

Ved ALAT > 100 U/l henvises til DPS-retningslinjen "[ALAT-stigning hos børn](#)".

Differentialdiagnoser for fedtlever i barnealderen:

Genetiske/metaboliske sygdomme	Medikament	Ernæringsmæssige årsager	Infektioner
NAFLD	Amiodaron	Alkoholmisbrug	Hepatitis C
Fedtsyreoxidationsdefekt/ mitokondriesygdomme	MTX	Stort vægttab efter kirurgi	
Citrin defekt (urinstofcyklus defekt)	Visse antidepressiva	Parenteral ernæring	
Wilsons sygdom	cART*	Kwashiorkor	
Underbehandlet Diabetes	Valproat		
Lipodystrofi			
Lysosomalsyrelipasedefekt (LAL-D)			
Familiær kombineret dyslipidæmi			
Abeta-/hypobeta-lipoproteinæmi			

*cART: Kombineret antiviral behandling.

Del 2: Behandling og opfølgning af NAFLD

Normal ALAT

Opfølgning på ALAT-screening inden for normalområdet:

- 1) Hvis ALAT er normal, så gentag målingen efter 1-2 år, såfremt risikofaktorerne er uændrede.
- 2) Hvis risikofaktorerne forværres (fx vægtøgning eller tilstedeværelse af overvægtsrelaterede komplikationer) eller ved persisterende svær overvægt, så gentag ALAT-målingen x1 årligt.

Opfølgningen kan evt. foregå i almen praksis.

Behandling af NAFLD

Behandling af overvægt: Førstevalg til behandling af NAFLD er, grundet den tætte relation til overvægt, behandling af overvægt i form af en familiebaseret livsstilsintervention (se DPS-retningslinjen: [Svær overvægt, udredning og behandling hos børn og unge i pædiatrisk regi](#)) [2]. I et dansk studie fandt man, efter ét års behandling, reduktion i graden af MR-valideret leversteatose hos 91% af børn og unge med overvægt og samtidig leversteatose [1]. Behandlingen er tværfaglig og er bygget op efter en struktur, der gør, at behandleren sørger for at berøre alle de emner i patientens liv der er relevante for vægttab og et sundere liv. Patienten bør henvises til en tværsektoriel pædiatrisk behandlingsenhed, der kan varetage denne behandling [2].

Bariatrisk kirurgi kan ikke anbefales som en specifik behandling for NAFLD givet manglende data blandt unge. Bariatrisk kirurgi kan overvejes hvis livsstilsintervention svigter og alene blandt særligt udvalgte individer med NAFLD og andre alvorlige overvægtsrelaterede komplikationer, som forventes at bedres ved bariatrisk kirurgi. Cirrose er en kontraindikation for bariatrisk kirurgi.

Alkohol: Alkohol bør ikke være tilgængeligt til børn eller unge under 16 år. Fra 16 år: højst 7 genstande alkohol om ugen og aldrig mere end 5 genstande ved samme lejlighed. Alkoholindtag kan direkte forværre graden af NAFLD lige som binge-drinking forværrer graden af fibrose [32].

Tobak: Rygestop til patienten (barnet/den unge) og dem der omgås patienten. Både tobaksrygning og passiv tobaksrygning forværrer graden af NAFLD [33].

Vaccination: Hos børn og unge, hvor der mistænkes NASH eller leverfibrose, kan vaccination mod hepatitis A og hepatitis B overvejes.

Medicin: Al hepatotoksisk medicin bør enten seponeres, udskiftes eller grundigt overvejes (eks. antipsykotika og steroider).

Det anbefales, at børn og unge, hvor der mistænkes NASH eller leverfibrose, følges og behandles af pædiatrisk gastroenterolog.

Monitorering

Børn og unge med NAFLD bør følges typisk 1-4 gange årligt afhængigt af behov.

Årlig monitorering:

- Blodtryk (obs hypertension). (se [DPS klaringsrapport, Hypertension hos børn og unge](#))
- Blodsukker og HbA1c, fasteværdier (obs insulinresistens). (se [DSBD national instruks for behandling af Type 2 Diabetes](#))
- Triglycerid, LDL-, HDL- og total kolesterol, fasteværdier (obs dyslipidæmi). (se DPS-retningslinjen: [Svær overvægt, udredning og behandling hos børn og unge i pædiatrisk regi](#))
- Graden af leversteatose og -fibrose.

Vedr. regelmæssig screening for dyslipidæmi:

Der anbefales universel screening af lipid-koncentrationerne i blodet blandt alle børn og unge fra 9-års alderen (ikke kun dem med overvægt) [34]; og lignende screening anbefales for 2-8-årige, hvis der er risikofaktorer for kardiovaskulær sygdom, eller hvis patienten er disponeret til dyslipidæmi eller kardiovaskulær sygdom [34].

Diagnosekoder

ICD-10/SKS-koder

- DK758 Anden inflammatorisk leversygdom
- DK760 Fedtdegeneration i leveren IKA
- DE669 Overvægt UNS
- DR740B Transaminaseforhøjelse i serum

Referencer

1. Fonvig CE, Chabanova E, Ohrt JD, Nielsen LA, Pedersen O, Hansen T, Thomsen HS, Holm J-C (2015) Multidisciplinary care of obese children and adolescents for one year reduces ectopic fat content in liver and skeletal muscle. *BMC Pediatr* 15:196
2. Johansen A, Holm J-C, Pearson S, Kjærsgaard M, Larsen LM, Højgaard B, Cortes D, Danish Pediatric Society (2015) Danish clinical guidelines for examination and treatment of overweight and obese children and adolescents in a pediatric setting. *Dan. Med. J.* 62:
3. Schwimmer JB, Deutsch R, Kahen T, Lavine JE, Stanley C, Behling C (2006) Prevalence of fatty liver in children and adolescents. *Pediatrics* 118:1388–1393
4. UNICEF: Convention on the Rights of the Child. www.unicef.org/crc. Accessed 20 Oct 2019
5. Chabanova E, Fonvig CE, Bøjsøe C, Holm J-C, Thomsen HS (2017) (1)H MRS Assessment of Hepatic Fat Content: Comparison Between Normal- and Excess-weight Children and Adolescents. *Acad Radiol* 24:982–987
6. Middleton MS, Van Natta ML, Heba ER, et al (2018) Diagnostic accuracy of magnetic resonance imaging hepatic proton density fat fraction in pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 67:858–872
7. Brunt EM, Neuschwander-Tetri BA, Oliver D, Wehmeier KR, Bacon BR (2004) Nonalcoholic steatohepatitis: histologic features and clinical correlations with 30 blinded biopsy specimens. *Hum Pathol* 35:1070–82
8. Desai NK, Harney S, Raza R, Al-Ibraheemi A, Shillingford N, Mitchell PD, Jonas MM (2016) Comparison of Controlled Attenuation Parameter and Liver Biopsy to Assess Hepatic Steatosis in Pediatric Patients. *J Pediatr* 173:160-164.e1
9. Fonvig CE, Chabanova E, Andersson EA, Ohrt JD, Pedersen O, Hansen T, Thomsen HS,

- Holm J-C (2015) 1H-MRS Measured Ectopic Fat in Liver and Muscle in Danish Lean and Obese Children and Adolescents. *PLoS One* 10:e0135018
10. Kistler KD, Molleston J, Unalp A, Abrams SH, Behling C, Schwimmer JB (2010) Symptoms and quality of life in obese children and adolescents with non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 31:396–406
 11. Iacobellis A, Marcellini M, Andriulli A, Perri F, Leandro G, Devito R, Nobili V (2006) Non invasive evaluation of liver fibrosis in paediatric patients with nonalcoholic steatohepatitis. *World J Gastroenterol* 12:7821–5
 12. Manco M, Bedogni G, Marcellini M, Devito R, Ciampalini P, Sartorelli MR, Comparcola D, Piemonte F, Nobili V (2008) Waist circumference correlates with liver fibrosis in children with non-alcoholic steatohepatitis. *Gut* 57:1283–7
 13. Schwimmer JB, Zepeda A, Newton KP, Stavra A (2014) Longitudinal Assessment of High Blood Pressure in Children with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. 1–17
 14. Ekstedt M, Franzén LE, Mathiesen UL, Thorelius L, Holmqvist M, Bodemar G, Kechagias S (2006) Long-term follow-up of patients with NAFLD and elevated liver enzymes. *Hepatology* 44:865–73
 15. Ekstedt M, Hagström H, Nasr P, Fredrikson M, Stål P, Kechagias S, Hultcrantz R (2015) Fibrosis stage is the strongest predictor for disease-specific mortality in NAFLD after up to 33 years of follow-up. *Hepatology* 61:1547–54
 16. Holterman A-XL, Guzman G, Fantuzzi G, Wang H, Aigner K, Browne A, Holterman M (2013) Nonalcoholic fatty liver disease in severely obese adolescent and adult patients. *Obesity (Silver Spring)* 21:591–7
 17. Feldstein a E, Charatcharoenwitthaya P, Treeprasertsuk S, Benson JT, Enders FB, Angulo P (2009) The natural history of non-alcoholic fatty liver disease in children: a follow-up study for up to 20 years. *Gut* 58:1538–44
 18. Schwimmer JB, Newton KP, Awai HI, Choi LJ, Garcia MA, Ellis LL, Vanderwall K, Fontanesi J (2013) Paediatric gastroenterology evaluation of overweight and obese children referred from primary care for suspected non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 38:1267–77
 19. Awai HI, Newton KP, Sirlin CB, Behling C, Schwimmer JB (2014) Evidence and recommendations for imaging liver fat in children, based on systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol* 12:765–73
 20. El-Koofy N, El-Karakasy H, El-Akel W, Helmy H, Anwar G, El-Sayed R, El-Hennawy A (2012) Ultrasonography as a non-invasive tool for detection of nonalcoholic fatty liver disease in overweight/obese Egyptian children. *Eur J Radiol* 81:3120–3
 21. Thomas EL, Fitzpatrick J a., Malik SJ, Taylor-Robinson SD, Bell JD (2013) Whole body fat: Content and distribution. *Prog Nucl Magn Reson Spectrosc* 73:56–80
 22. Alkhouri N, Sedki E, Alisi A, Lopez R, Pinzani M, Feldstein AE, Nobili V (2013) Combined paediatric NAFLD fibrosis index and transient elastography to predict clinically significant fibrosis in children with fatty liver disease. *Liver Int* 33:79–85
 23. Fitzpatrick E, Quaglia A, Vimalasvaran S, Basso MS, Dhawan A (2013) Transient elastography is a useful noninvasive tool for the evaluation of fibrosis in paediatric chronic liver disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 56:72–6
 24. Nobili V, Vizzutti F, Arena U, Abraldes JG, Marra F, Pietrobattista A, Fruhwirth R, Marcellini M, Pinzani M (2008) Accuracy and reproducibility of transient elastography for the diagnosis of fibrosis in pediatric nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 48:442–8
 25. Lee CK, Mitchell PD, Raza R, Harney S, Wiggins SM, Jonas MM (2018) Validation of Transient Elastography Cut Points to Assess Advanced Liver Fibrosis in Children and Young Adults: The Boston Children’s Hospital Experience. *J Pediatr* 198:84–89.e2
 26. Xanthakos SA, Podberesky DJ, Serai SD, Miles L, King EC, Balistreri WF, Kohli R (2014)

- Use of magnetic resonance elastography to assess hepatic fibrosis in children with chronic liver disease. *J Pediatr* 164:186–8
27. Bedossa P, FLIP Pathology Consortium (2014) Utility and appropriateness of the fatty liver inhibition of progression (FLIP) algorithm and steatosis, activity, and fibrosis (SAF) score in the evaluation of biopsies of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 60:565–75
 28. Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, et al (2005) Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 41:1313–21
 29. Kleiner DE, Brunt EM (2012) Nonalcoholic fatty liver disease: pathologic patterns and biopsy evaluation in clinical research. *Semin Liver Dis* 32:3–13
 30. Brunt EM, Kleiner DE, Wilson LA, Belt P, Neuschwander-Tetri BA, NASH Clinical Research Network (CRN) (2011) Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) activity score and the histopathologic diagnosis in NAFLD: distinct clinicopathologic meanings. *Hepatology* 53:810–20
 31. Schwimmer JB, Behling C, Newbury R, Deutsch R, Nievergelt C, Schork NJ, Lavine JE (2005) Histopathology of pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 42:641–9
 32. Ekstedt M, Franzén LE, Holmqvist M, Bendtsen P, Mathiesen UL, Bodemar G, Kechagias S (2009) Alcohol consumption is associated with progression of hepatic fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease. *Scand J Gastroenterol* 44:366–74
 33. Lin C, Rountree CB, Methratta S, LaRusso S, Kunselman AR, Spanier AJ (2014) Secondhand tobacco exposure is associated with nonalcoholic fatty liver disease in children. *Environ Res* 132:264–8
 34. Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents, National Heart, Lung and BI (2011) Expert panel on integrated guidelines for cardiovascular health and risk reduction in children and adolescents: summary report. *Pediatrics* 128 Suppl:S213-56

Interessekonflikter

Vibeke Brix Christensen og Kasper Dalby har ingen interessekonflikter. Cilius Esmann Fonvig er medlem af Dansk Pædiatrisk Selskabs Adipositasudvalg og advisory board under Nestlé. Henning Grønbæk er medlem af advisory board under Ipsen og har modtaget forskningsmidler fra Intercept og Abbvie. Jens-Christian Holm er leder af The Childhood Obesity Task Force (EASO) sammen med Jennifer Baker, medlem af executiv komiteen i EASO, bestyrelsen i Dansk Selskab for Adipositas Forskning, Dansk Pædiatrisk Selskabs Adipositasudvalg, Global Childhood Obesity Advisory Board samt deklarerer at Dr Holm udbyder uddannelse til og behandling af overvægt.

Appendiks

Link til flowchart: [NAFLD flowchart](#)

Link til DPS-retningslinjen: [Svær overvægt, udredning og behandling hos børn og unge i pædiatrisk regi](#)

Link til DPS-retningslinjen ”[ALAT-stigning hos børn](#)”.

Litteratursøgningen er sket frem til og med oktober 2018.

Tak til udvalgene under DPS og til deltagerne på DPS Børnedage 2019 for konstruktive bidrag.