

Statusartikel

Metabolisk dysfunktionsassocieret steatotisk leversygdom kan påvirke hjernen

Anne Catrine Daugaard Mikkelsen¹, Kristoffer Kjærgaard Amby^{1, 2}, Mette Munk Lauridsen^{3, 4} & Karen Louise Thomsen^{1, 5}

1) Lever-, Mave- og Tarmsygdomme, Aarhus Universitetshospital, 2) Medicinsk Afdeling, Regionshospitalet Horsens, 3) Afdeling for Medicinske Mave- og Tarmsygdomme, Syddansk Universitetshospital, Esbjerg, 4) Institut for Regional Sundhedsforskning, Syddansk Universitet, 5) Institut for Klinisk Medicin, Aarhus Universitet

Ugeskr Læger 2025;187:V07250544. doi: 10.61409/V07250544

HOVEDBUDSKABER

- Prævalensen af metabolisk dysfunktionsassocieret steatotisk leversygdom (MASLD) er hastigt stigende.
- Kognitiv dysfunktion er hyppigt hos patienter med MASLD, også før de har udviklet levercirrose.
- Leversygdommen bidrager til systemisk inflammation, cerebrovaskulær sygdom og tidlig aldring af hjernen, alle mulige årsager til den kognitive dysfunktion.

Metabolisk dysfunktionsassocieret steatotisk leversygdom (MASLD), indtil for nylig kendt som nonalkoholisk fedtleversygdom, ses hos 25-35% af verdens befolkning med fortsat stigende prævalens og er den hyppigste årsag til kronisk leversygdom [1]. Begrebet MASLD dækker over et spektrum af sygdomsgrader fra simpel hepatisk steatose (fedtophobning) til steatohepatitis (inflammation) med fibrose og endeligt levercirrose. Diagnosen stilles ved påvisning af hepatisk steatose ved billeddiagnostik eller leverbiopsi samt tilstedeværelsen af mindst én af fem kardiometaboliske risikofaktorer (overvægt, insulinresistens, arteriel hypertension, hypertriglyceridæmi eller hyperkolesterolæmi) hos personer uden et skadeligt alkoholforbrug (< 3 genstande/dag for mænd og < 2 genstande/dag for kvinder).

MASLD bør betragtes som en multisystemisk sygdom, da mange organsystemer er påvirkede af den metaboliske dysfunktion og påvirker hinanden indbyrdes. Tilstedeværelse af hver af de kardiometaboliske forstyrrelser øger risikoen for udvikling og progression af MASLD, og modsat øger MASLD selvstændigt risikoen for type 2-diabetes og kardiovaskulær sygdom [2]. I de seneste år er der kommet fokus på samspillet mellem leveren og hjernen ved MASLD, fordi flere studier har påvist kognitiv dysfunktion i patientgruppen – i nogle studier endda uafhængigt af øvrige kardiometaboliske risikofaktorer. En velkendt komplikation til levercirrose er hepatisk encefalopati (HE), som skyldes svigt af leverens metaboliske funktion og/eller portosystemisk shuntning [3]. Det overraskende ved studierne af patienter med MASLD er, at hjernens funktion kan være påvirket i selv de tidlige stadier af sygdommen, før der opstår fibrose og levercirrose.

Kognitiv dysfunktion hos patienter med noncirrotisk metabolisk dysfunktionsassocieret steatotisk leversygdom

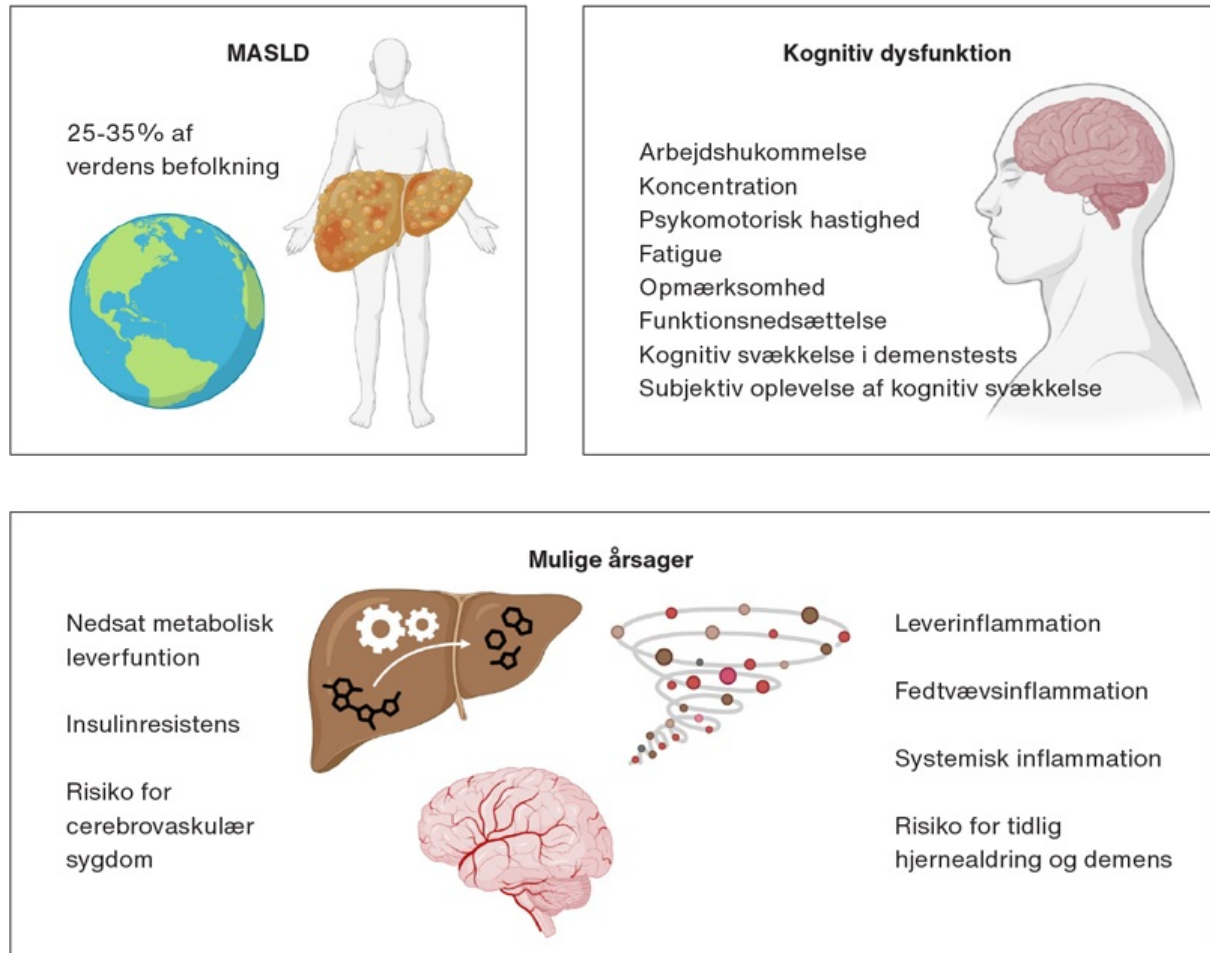
De første studier, som undersøgte hjernens helbred hos patienter med noncirrotisk MASLD, blev beskrevet i 2008-13. Næsten halvdelen af patienter med MASLD oplevede fatigue og kognitiv dysfunktion i en grad, der kunne sammenlignes med patienter med levercirrose, og 70% oplevede vanskeligheder med almindelige

dagligdagsaktiviteter. Til sammenligning sås dette hos 75% af patienter med alkoholrelateret leversygdom (ALD) [4]. Det interessante var, at 65% af patienterne med ALD havde levercirrose, mens det kun var tilfældet hos 8% af patienterne med MASLD. Dette indikerer, at funktionsnedsættelsen opstår længe før udvikling af levercirrose i MASLD.

Efterfølgende har både store og små studier på patienter med MASLD påvist forringet kognition i klassiske demenstests [5-7] samt nedsat psykomotorisk hastighed, opmærksomhed, koncentration og læringshukommelse i bredere neuropsykologiske tests [8-10]. I nogle af studierne forsvinder associationen mellem MASLD og kognitiv dysfunktion, når der justeres for kardiometaboliske forstyrrelser [8, 10], mens den forbliver signifikant i andre studier [9]. Det er derfor usikkert, om MASLD i sig selv udgør en direkte selvstændig årsag til kognitiv dysfunktion. Det komplekse samspil mellem organsystemerne og de forskellige metaboliske forstyrrelser har sandsynligvis en synergistisk effekt på udviklingen og graden af kognitiv dysfunktion. Dette er blandt andet understøttet af et studie, hvor patienter med både MASLD og type 2-diabetes havde en dårligere kognitiv funktion end patienter med enten MASLD eller type 2-diabetes alene [11]. Eftersom de kardiometaboliske risikofaktorer nu er en del af de diagnostiske kriterier for MASLD, og ikke kan adskilles fra leversygdommen, synes justering for disse confounders at have mindre klinisk relevans. Dog er det relevant at få afdækket, om risikoen for kognitiv dysfunktion stiger med tilstedeværelsen af disse kardiometaboliske risikofaktorer, og om der er særligt én af dem, der er betydende.

Hos patienter med levercirrose indledes HE typisk af et subklinisk stadie, benævnt minimal HE (MHE), som kun kan påvises med validerede psykomotoriske tests, der som oftest afslører nedsat psykomotorisk hastighed, opmærksomhedsproblemer og forringet arbejdshukommelse [3]. Derfor har det været diskuteret, om den kognitive dysfunktion i noncirrotisk MASLD er en form for MHE. I et dansk studie med patienter henvist til bariatrisk kirurgi fandt man, at 8% af patienterne havde kognitiv dysfunktion ved brug af MHE-tests, stigende til 41% ved brug af et bredere og mere omfattende neuropsykologisk screeningsværktøj [10]. På lignende vis har to andre studier fundet, at ca. 10% af patienterne med MASLD havde påvirket kognition, når testet med én MHE-test, stigende til ca. en tredjedel ved brug af uspecifikke neuropsykologiske kognitionstests [12], og hele 41% havde en subjektiv oplevelse af kognitiv svækkelse [13]. Det kunne derfor tyde på, at den kognitive dysfunktion hos patienter med MASLD er forskelligartet, og adskiller sig fra, eller kun delvist overlapper med den, der ses ved MHE hos patienter med levercirrose. Som ved levercirrose menes kronisk systemisk inflammation, ændringer i tarmens mikrobiom og forstyrrelser i den metaboliske leverfunktion at være medvirkende leverrelaterede årsager, der kan føre til MHE-lignende kognitive forstyrrelser i MASLD. Dertil kommer kardiovaskulær sygdom, insulinresistens og obstruktiv søvnapnø, der alle er faktorer, som er forbundet med MASLD, men ikke cirrose, og som potentielt kan føre til kognitive forstyrrelser, som ikke ses i cirrose (**Figur 1**). Der er derfor behov for flere studier til at forstå patogenesisen og den kliniske præsentation af kognitiv dysfunktion i MASLD. Håbet er, at vi i takt med forståelsen af dette, kan implementere én eller få validerede tests i den kliniske dagligdag, som med stor sikkerhed kan afsløre kognitiv påvirkning hos patienter med MASLD.

FIGUR 1 Kognitiv dysfunktion hos patienter med metabolisk dysfunktionassocieret steatotisk leversygdom.



MASLD = metabolisk dysfunktionassocieret steatotisk leversygdom.

Metabolisk dysfunktionsassocieret steatotisk leversygdom og inflammation

Patienter med MASLD kan have varierende grader af kronisk systemisk inflammation, hvilket anses for at være centralt i udviklingen af sygdommens ekstrahepatiske komplikationer, herunder kognitiv dysfunktion [2]. Det er påvist, at MASLD er uafhængigt associeret med forhøjede plasmakoncentrationer af proinflammatoriske faktorer [14]. Dette stammer fra en steatose-induceret aktivering af hepatiske makrofager, som udskiller cytokiner til blodbanen. Som del af det metaboliske syndrom producerer inflammeret og insulinresistent fedtvæv også proinflammatoriske cytokiner og signalstoffer (adipokiner), som ligeledes udskilles til blodbanen. Derudover kan ændringer i tarmens mikrobiom samt en øget permeabilitet af tarmvæggen aktivere kroppens innate immunforsvar via bakteriel translokation til blodbanen. Ændringerne i tarmens mikrobiom skyldes bl.a. uhensigtsmæssig kost og genetik, men også en påvirkning fra leveren via galden gennem den såkaldte bidirektionelle tarm-lever-akse. Flere organer i MASLD vil således kommunikere gennem og bidrage til en kronisk, lokal og mild grad af systemisk inflammation.

Hos patienter med cirrose og HE korrelerer systemisk inflammation og proinflammatoriske cytokiner med sværhedsgraden af encefalopati [15], og nyere studier peger i stigende grad på en tilsvarende sammenhæng ved

MASLD [7, 16]. Tiltagende evidens, særligt inden for neurodegenerative lidelser, tyder på, at systemisk inflammation kan inducere neuroinflammation – en kompleks proces, der involverer aktivering af hjernens immunceller, og menes at forstyrre neurotransmission, nedsætte neuronal plasticitet samt forårsage vedvarende neuronal skade. I dyremodeller af MASLD er neuroinflammation også dokumenteret i flere hjerneregioner, og i flere af studierne udviser dyrene samtidig kognitive forstyrrelser [17]. Der mangler fortsat humane data, men post mortem hjerneundersøgelser på patienter med MASLD har påvist aktivering af hjernens immunceller, tab af neuroner samt infiltration af perifere immunceller i lillehjernen [18].

Det er velkendt, at forhøjede ammoniumkoncentrationer i blodet også bidrager til hjernepåvirkningen i HE. Ammonium er neurotoksisk i højere koncentrationer, og eliminationen heraf er reduceret ved cirrose, da den udelukkende foregår i leveren via urinstofsyntesen. Ved MASLD kan kognitiv dysfunktion som nævnt forekomme før udvikling af svær leverinsufficiens. I både patienter og dyremodeller er det dog vist, at MASLD i dets tidlige stadier også er forbundet med nedsat urinstofsyntese (ammoniumelimination), hvilket kan føre til let grad af hyperammoniæmi [19]. Den dokumenterede hyperammoniæmi i noncirrotisk MASLD er mindre udtalt sammenlignet med niveauerne ved HE hos patienter med cirrose. Dog synes det muligt, at selv mild hyperammoniæmi kan bidrage til udviklingen af kognitiv dysfunktion i MASLD i synergi med andre faktorer, der kan påvirke hjernen i denne patientgruppe.

Metabolisk dysfunktionsassocieret steatotisk leversygdom og cerebrovaskulær sygdom

Cerebrovaskulær sygdom er associeret med kognitiv dysfunktion og demens og kan være en væsentlig faktor bag hjernepåvirkning ved MASLD grundet de fælles kardiometaboliske risikofaktorer. Flere studier har påvist en øget risiko for kardiovaskulære hændelser inkl. iskæmisk apopleksi hos patienter med MASLD [20, 21]. Leversygdommen bidrager selvstændigt til denne øgede risiko, da steatose og inflammation i leveren som nævnt kan inducere systemisk inflammation, og også oxidativt stress, hypofibrinolyse, hyperkoagulation, dyslipidæmi og insulinresistens – alle faktorer, der stimulerer udviklingen af aterosklerose og trombose [20]. I tråd med dette er MASLD fundet associeret med øget intima-media-tykkelse i arteria carotis interna, øget arteriel karstivhed samt nedsat cerebral blodgennemstrømning, hvilket alle er forbundet med øget risiko for udvikling af subkliniske cerebrale infarkter og iskæmisk apopleksi [22, 23]. Tilstedeværelsen af infarkter og risikoen for iskæmisk apopleksi stiger i takt med sygdomsgraden af MASLD, fibroestadie og metabolisk dysfunktion [24].

Metabolisk dysfunktionsassocieret steatotisk leversygdom og neurodegeneration

Studier tyder på, at hjernen ældes hurtigere i patienter med MASLD, hvilket potentielt kan accelerere udviklingen af neurodegenerative sygdomme. En metaanalyse med data fra tre populationsbaserede kohorter fandt, at MASLD var associeret med reduceret volumen af både totalt hjernevæv og grå substans (MR-skanninger) efter justering for kropsfedt, hypertension og diabetes [25]. Et andet studie viste, at patienter med hepatisk steatose havde reduceret hjernevolumen svarende til 4,2 års hjernealdring sammenlignet med personer uden steatose, og i gruppen af personer under 60 år svarende til hele 7,3 år [26]. Hvorvidt denne sammenhæng mellem MASLD og hjernealdring resulterer i demens er endnu uklar. Hos ældre patienter viste et studie, at MASLD var forbundet med en lavere risiko for at udvikle demens [27], mens et andet studie fandt, at MASLD i midten af livet var associeret med ændringer i biomarkører for Alzheimers sygdom, cerebrovaskulær patologi og en øget risiko for kognitiv tilbagegang og demens senere i livet [28].

Perspektiv

Kognitiv dysfunktion forbundet med MASLD udgør en alvorlig sygdomsbyrde for mange patienter samt en stor

udfordring for vores sundhedsvæsen. MASLD er en multisystemisk sygdom, og tilstanden kræver en holistisk og omhyggelig håndtering, hvor både leversygdommen og de kardiometaboliske risikofaktorer skal behandles efter gældende guidelines. Dette vil reducere risikoen for sygdomsprogression og formentlig også for kognitiv dysfunktion.

Der er et stort behov for nye kliniske studier til at afdække karakteristika og patofysiologiske mekanismer for kognitiv dysfunktion ved MASLD. Vi mangler data, der kan vejlede os i, hvilke kognitive funktioner vi som klinikere skal være opmærksomme på, samt hvilke tests vi kan bruge til at afsløre tilstanden. Det skal også undersøges, om tilstedeværelsen af bestemte risikofaktorer disponerer mere til kognitiv dysfunktion end andre, så vi lettere kan udvælge de patienter, vi bør screene. Endeligt bør det undersøges, om de kommende medikamenter til behandling af MASLD også har gavnlige effekter på hjernen.

Korrespondance Karen Louise Thomsen. E-mail: karethom@rm.dk

Antaget 21. november 2025

Publiceret på ugeskriftet.dk 9. februar 2026

Interessekonflikter MML oplyser økonomisk støtte fra eller interesse i Umecrine Cognition, Tillots, Novo Nordisk. KLT oplyser økonomisk støtte fra eller interesse i The Novo Nordisk Foundation, Novo Nordisk. Alle forfattere har indsendt ICMJE Form for Disclosure of Potential Conflicts of Interest. Disse er tilgængelige sammen med artiklen på ugeskriftet.dk

Referencer findes i artiklen publiceret på ugeskriftet.dk

Artikelreference Ugeskr Læger 2025;187:V07250544

doi 10.61409/V07250544

Open Access under Creative Commons License [CC BY-NC-ND 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)

SUMMARY

Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease may affect the brain

One-third of the world's population is affected by metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD). Recent studies suggest that MASLD is associated with cognitive dysfunction, even in the early stages of the disease. It is believed that MASLD contributes to systemic inflammation, cerebrovascular dysfunction, and early brain ageing, which can lead to cognitive dysfunction, as covered in this review. For now, further clinical studies are needed to unveil the optimal test for diagnosing and characterising cognitive dysfunction in MASLD.

REFERENCER

1. Younossi ZM, Golabi P, Paik JM, et al. The global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH): A systematic review. *Hepatology*. 2023;77(4):1335-1347. <https://doi.org/10.1097/HEP.0000000000000004>
2. Targher G, Tilg H, Byrne CD. Non-alcoholic fatty liver disease: A multisystem disease requiring a multidisciplinary and holistic approach. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2021;6(7):578-588. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(21\)00020-0](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(21)00020-0)
3. Vilstrup H, Amodio P, Bajaj J, et al. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the European Association for the Study of the Liver. *Hepatology*. 2014;60(2):715-735. <https://doi.org/10.1002/hep.27210>
4. Elliott C, Frith J, Day CP, et al. Functional impairment in alcoholic liver disease and non-alcoholic fatty liver disease is significant and persists over 3 years of follow-up. *Dig Dis Sci*. 2013;58(8):2383-2391. <https://doi.org/10.1007/s10620-013-2657-2>

5. Celikbilek A, Celikbilek M, Bozkurt G. Cognitive assessment of patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2018;30(8):944-950. <https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000001131>
6. Liu Q, Liu C, Hu F, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and longitudinal cognitive changes in middle-aged and elderly adults. *Front Med*. 2022;8:738835. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.738835>
7. Kang S, Kim E, Cho H, et al. Associations between non-alcoholic fatty liver disease and cognitive impairment and the effect modification of inflammation. *Sci Rep*. 2022;12(1):12614. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-16788-x>
8. Seo SW, Gottesman RF, Clark JM, et al. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with cognitive function in adults. *Neurology*. 2016;86(12):1136-1142. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002498>
9. Gerber Y, VanWagner LB, Yaffe K, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and cognitive function in middle-aged adults: The CARDIA study. *BMC Gastroenterol*. 2021;21(1):96 <https://doi.org/10.1186/s12876-021-01681-0>
10. Wernberg CW, Grønkjær LL, Jacobsen BG, et al. The prevalence and risk factors for cognitive impairment in obesity and NAFLD. *Hepatol Commun*. 2023;7(7):e00203. <https://doi.org/10.1097/HC9.0000000000000203>
11. Weinstein AA, de Avila L, Paik J, et al. Cognitive performance in individuals with non-alcoholic fatty liver disease and/or type 2 diabetes mellitus. *Psychosomatics*. 2018;59(6):567-574. <https://doi.org/10.1016/j.psych.2018.06.001>
12. Giménez-Garzó C, Fiorillo A, Ballester-Ferré MP, et al. A new score unveils a high prevalence of mild cognitive impairment in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Med*. 2021;10(13):2806. <https://doi.org/10.3390/jcm10132806>
13. Parikh NS, Wahbeh F, Tapia C, et al. Cognitive impairment and liver fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease. *BMJ Neurol Open*. 2024;6(1):e000543. <https://doi.org/10.1136/bmjno-2023-000543>
14. Ndumele CE, Nasir K, Conceicao RD, et al. Hepatic steatosis, obesity, and the metabolic syndrome are independently and additively associated with increased systemic inflammation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2011;31(8):1927-1932. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.111.228262>
15. Jain L, Sharma BC, Sharma P, et al. Serum endotoxin and inflammatory mediators in patients with cirrhosis and hepatic encephalopathy. *Dig Liver Dis*. 2012;44(12):1027-1031. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2012.07.002>
16. Fiorillo A, Gallego JJ, Casanova-Ferrer F, et al. Mild cognitive impairment is associated with enhanced activation of Th17 lymphocytes in non-alcoholic fatty liver disease. *Int J Mol Sci*. 2023;24(12):10407. <https://doi.org/10.3390/ijms241210407>
17. Mikkelsen ACD, Kjærgaard K, Mookerjee RP, et al. Non-alcoholic fatty liver disease: Also a disease of the brain? A systematic review of the preclinical evidence. *Neurochem Res*. 2022;49(6):1468-1488. <https://doi.org/10.1007/s11064-022-03551-x>
18. Balzano T, Forteza J, Molina P, et al. The cerebellum of patients with steatohepatitis shows lymphocyte infiltration, microglial activation and loss of Purkinje and granular neurons. *Sci Rep*. 2018;8(1):3004. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-21399-6>
19. Thomsen KL, Eriksen PL, Kerbert AJ, et al. Role of ammonia in NAFLD: An unusual suspect. *JHEP Rep*. 2023;5(7):100780. <https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2023.100780>
20. Targher G, Day CP, Bonora E. Risk of cardiovascular disease in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med*. 2010;363(14):1341-1350. <https://doi.org/10.1056/NEJMra0912063>
21. Tang ASP, Chan KE, Quek J, et al. Non-alcoholic fatty liver disease increases risk of carotid atherosclerosis and ischemic stroke: An updated meta-analysis with 135,602 individuals. *Clin Mol Hepatol*. 2022;28(3):483-496. <https://doi.org/10.3350/cmh.2021.0406>
22. Oni ET, Agatston AS, Blaha MJ, et al. A systematic review: Burden and severity of subclinical cardiovascular disease among those with nonalcoholic fatty liver; should we care? *Atherosclerosis*. 2013;230(2):258-267. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2013.07.052>
23. Airaghi L, Rango M, Maira D, et al. Subclinical cerebrovascular disease in NAFLD without overt risk factors for atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2018;268:27-31. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2017.11.012>
24. Petta S, Tuttolomondo A, Gagliardo C, et al. The presence of white matter lesions is associated with the fibrosis severity of nonalcoholic fatty liver disease. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(16):e3446. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000003446>
25. Weinstein G, O'Donnell A, Frenzel S, et al. Nonalcoholic fatty liver disease, liver fibrosis, and structural brain imaging: The Cross-Cohort Collaboration. *Eur J Neurol*. 2024;31(1):e16048. <https://doi.org/10.1111/ene.16048>
26. Weinstein G, Zelber-Sagi S, Preis SR, et al. Association of nonalcoholic fatty liver disease with lower brain volume in healthy middle-aged adults in the Framingham Study. *JAMA Neurol*. 2018;75(1):97-104.

<https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2017.3229>

27. Clayton-Chubb D, Kemp WW, Majeed A, et al. Late-life metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease and its association with physical disability and dementia. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2024;79(4):glae011. <https://doi.org/10.1093/gerona/glac011>
28. Lu Y, Pike JR, Hoogveen RC, et al. Liver integrity and the risk of Alzheimer's disease and related dementias. *Alzheimers Dement*. 2024;20(3):1913-1922. <https://doi.org/10.1002/alz.13601>