

# REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA ALTO CONSUMO DE FRUCTOSA Y DAÑO HEPÁTICO

## Bibliographic review High fructose intake and liver damage

Lina Ciro Ramírez<sup>1</sup>  
Johanna Gutiérrez Vargas<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Grupo en Salud Familiar y Comunitaria. Estudiante Programa de Enfermería, Facultad de Ciencias de la Salud, Corporación Universitaria Remington, Medellín, Colombia.  
Contacto: cirumarcela@gmail.com

<sup>2</sup> Grupo en Salud Familiar y Comunitaria. Programa de Enfermería, Docente e investigadora facultad de Ciencias de la Salud, Corporación Universitaria Remington, Medellín, Colombia.  
Contacto: johanna.gutierrez@uniremington.edu.co

### Resumen

En la actualidad la ingesta de nutrientes en la dieta se caracteriza por el contenido de altos niveles de fructosa, un monosacárido encontrado en las frutas y muy usado artificialmente como edulcorante, presente en una amplia variedad de productos procesados, generando, junto a las grasas saturadas, un aumento del contenido calórico de los alimentos. Ese alto contenido calórico en el cual la fructosa aporta de manera considerable, se ha señalado como la causa de trastornos metabólicos. Aunque los azúcares son una fuente de energía inmediata necesaria, su consumo sobrepasa en muchas ocasiones el gasto energético, favoreciendo la síntesis de ácidos grasos, proceso realizado por el hígado; este órgano es un centro de regulación metabólico y a pesar de los mecanismos compensatorios que posee, la ingesta de fructosa en altas cantidades y por periodos prolongados de tiempo puede llevar a desencadenar daño tisular, por lo que es importante dilucidar los mecanismos de daño hepático

---

*Historia del artículo*

Fecha de recepción:  
31/07/2020

Fecha de aceptación:  
30/11/2020

que se ven reflejados en la pérdida de la funcionalidad. Por lo tanto, el objetivo de esta revisión bibliográfica es documentar la relación del alto consumo de fructosa con el deterioro hepático.

---

*Palabras clave:* fructosa, hígado, daño histológico, adhesión celular.

---

## Abstract

Currently, the intake of nutrients in the diet is characterized by the content of high levels of fructose, a monosaccharide found in fruits and widely used artificially as a sweetener, present in a wide variety of processed products, generating, together with saturated fats, an increase in the caloric content of food. This high caloric content in which fructose contributes considerably, has been identified as the cause of metabolic disorders. Although sugars are a necessary source of immediate energy, their consumption often exceeds energy expenditure, favoring the synthesis of fatty acids, a process carried out by the liver; This organ is a metabolic regulation center and despite its compensatory mechanisms, the intake of fructose in high amounts and for prolonged periods of time can lead to tissue damage, so it is important to elucidate the mechanisms of liver damage that are reflected in the loss of functionality. Therefore, the objective of this literature review is to document the relationship of high fructose intake with liver impairment.

---

*Keywords:* fructose, liver, histological damage, cell adhesion.

---

## Introducción

La fructosa es un monosacárido o tipo de azúcar presente principalmente en productos refinados como bebidas azucaradas y una gran cantidad de productos procesados. Naturalmente se encuentra en las frutas, pero su efecto es diferente al consumirlas, pues la presencia de otros componentes como la fibra y antioxidantes que intervienen en el metabolismo, desaceleran su absorción (Lozano et al., 2016).

Se ha acuñado el término fructoholismo para referirse al consumo excesivo de esta sustancia y los efectos nocivos asociados. Su ingesta se ve reforzada por la gran oferta de productos con alto contenido de fructosa y por el efecto de recompensa o sensación de placer que produce la liberación de dopamina al ingerirla, esto induce a consumir mayores cantidades (Ribeiro et al., 2019). La fructosa no estimula la secreción de insulina ni los niveles de leptina y grelina, hormonas implicadas en el control del apetito, sino que, al contrario, estas se suprimen, lo que contribuye también a una mayor ingesta (Muhammad, 2019).

El alto consumo de fructosa se identifica como una importante causa de alteraciones hepáticas, ya que conduce a la producción de ácidos grasos de forma poco controlada, lo que lleva a una progresión de daño en el tejido hepático y por ende, tiene repercusiones en su funcionalidad y la del metabolismo en general (Lozano et al., 2016). Esa respuesta lipogénica hepática producida por el alto consumo de fructosa

y la progresión del daño tisular, aunque de diferente etiología, es comparable con la que se origina por el consumo excesivo de alcohol (Ishak et al., 2017), condición asociada al aumento de la mortalidad en personas con enfermedad de hígado graso no alcohólico. La severidad de las lesiones tisulares hepáticas puede ser mayor al tener ambas etiologías comprometidas (Hajifathalian et al., 2019).

Evidencias recientemente publicadas, muestran como la alta ingesta de fructosa en *ratas Wistar* durante 11 semanas, induce a una dislipidemia, asimismo, produce aumento de los niveles de triglicéridos, colesterol total y lipoproteínas de baja densidad (LDL), esto produce aumento en el tamaño de los adipocitos y obesidad, reflejada en el índice de masa corporal y perímetro abdominal, así como resistencia a la insulina, importantes factores de riesgo cardiovascular (Pérez, Gutiérrez, Ciro, Balcázar y Cardona 2020).

Esos estudios no se limitan al efecto de la fructosa a nivel metabólico, sino también a órganos como el cerebro, donde es destacable cómo la alta ingesta de fructosa produce disminución de los marcadores de plasticidad sináptica, efecto evidenciado en la disminución del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) y alteración morfológica de las dendritas expresada en forma de hinchazones, las cuales tienen gran efecto en la transmisión de impulsos nerviosos (Pérez, Gutiérrez, Balcazar y Cardona 2020).

Teniendo en cuenta estos elementos, el objetivo de la presente revisión es

documentar los principales efectos que tiene el alto consumo de fructosa sobre la alteración hepática.

## **Materiales y métodos**

Se realizó una búsqueda de la literatura utilizando las palabras claves: fructose, liver, histological damage, cell adhesion. La información fue recolectada en la base de datos Pubmed, la cual incluye las principales revistas científicas relacionadas con la temática y está en constante actualización, gracias a esto se logró la cobertura temática de la revisión. Los criterios de inclusión tenidos en cuenta fueron: artículos publicados en los últimos cinco años sin filtro de idioma, aunque se presentó un claro predominio del inglés; posterior a la lectura de abstracts, se tuvo en cuenta que el contenido presentado en cada artículo estuviera acorde al objetivo de esta revisión bibliográfica. De esta forma se tuvieron en cuenta 30 artículos publicados, además de resultados preliminares de investigación propia no publicada, los cuales aportaron elementos importantes a esta revisión.

## **Resultados y discusión**

La información de los artículos que cumplieron con los criterios de selección se presenta a continuación agrupada así: alteración hepática tras el consumo de fructosa; relación del consumo de fructosa con la adhesión celular hepática.

### *Alteración hepática tras el consumo de fructosa*

La fructosa tiene un metabolismo totalmente hepático, que por un proceso enzimático induce a la síntesis de lípidos hepáticos y producción de ácido úrico. Lo primero puede conducir a una acumulación de lípidos séricos representado en hiperlipidemia, e incluso, lípidos intrahepáticos; lo segundo, contribuye al estrés oxidativo, lo que podría ser coadyuvante en la progresión del daño hepático (Ribeiro et al., 2019).

Los efectos de una dieta con alto contenido de fructosa se asocian a alteraciones hepáticas progresivas, para evidenciarlo, se han propuesto modelos experimentales, en especial modelos murinos, que hagan reproducibles dichos cambios y así tener mayor comprensión a nivel metabólico, histológico y transcriptómico. Esto a su vez permite correlacionar la respuesta en tejido hepático humano, lo que posibilita el estudio de planes terapéuticos y alternativas en respuesta a las alteraciones hepáticas (Krishnan et al., 2017; Santhekadur et al., 2018)we investigated the chronology of whole body, tissue, and cellular events that occur during the evolution of diet-induced NASH. Male C57Bl/6 mice were assigned to a fast-food (FF; high calorie, high cholesterol, high fructose.

Una dieta occidental con alto contenido de fructosa, grasas y colesterol en murinos en fases tempranas produce una alteración metabólica caracterizada por obesidad, resistencia a la insulina, niveles altos de colesterol total y lipoproteínas de baja

densidad (LDL), además una elevación de las enzimas hepáticas alanina-aminotransferasa (ALT) y aspartato-aminotransferasa (AST), los cuales corresponden a factores de riesgo para enfermedad hepática (Luo et al., 2016; Mai et al., 2019; Tsuchida et al., 2017).

Histológicamente, la alta ingesta de fructosa puede producir inicialmente esteatosis hepática microvascular y macrovesicular, lo que corresponde a acumulación de lípidos en vesículas en el citoplasma, esto se incrementa con el tiempo por un alto consumo de fructosa. A continuación se presenta esteatohepatitis, en la cual continúa la presencia de esteatosis y se genera adicionalmente una inflamación lobular y globo hepatocelular o hepatocitos en forma de globo, algunos con cuerpos de Mallory Denk. Posteriormente se evidencia fibrosis, que progresa de estadio 1 o pericelular a estadio 3 o en puente, con una fibroneogénesis y presencia de fibrillas de colágeno visible en los sinusoides (Asgharpour et al., 2016; Ganz et al., 2015).

En el transcurso de esa progresión de daño hepático se produce una reacción ductular, que da lugar a la proliferación de pequeños conductos biliares que contienen células progenitoras hepáticas, como efecto compensatorio ante el daño que se está presentando, en un intento por regenerar el tejido (Tsuchida et al., 2017). A medida de que los hepatocitos van presentando deterioro, se presenta una disminución de las mitocondrias en estos, lo que se relaciona con tasas de respiración mitocondrial hepática reducidas (Krishnan et al., 2017b)we investigated the chronology of whole body,

tissue, and cellular events that occur during the evolution of diet-induced NASH. Male C57Bl/6 mice were assigned to a fast-food (FF; high calorie, high cholesterol, high fructose.

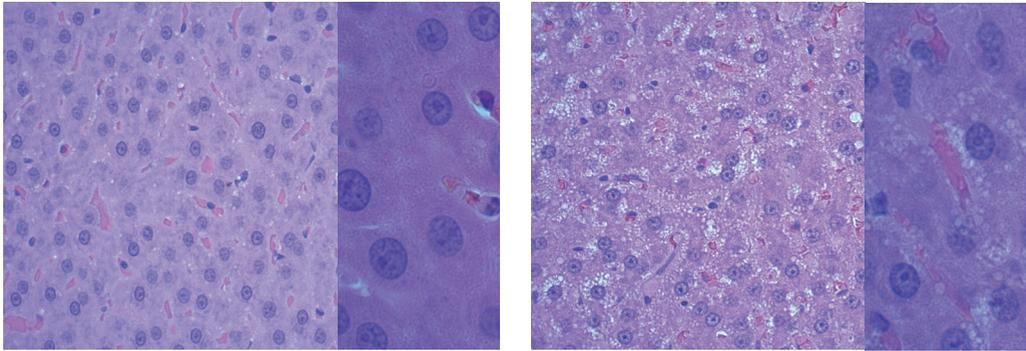
La ingesta de fructosa por sí sola causa esteatosis hepática y fibrosis que, a mayor consumo, genera un efecto más marcado histológicamente. Lo aseveran estudios realizados durante siete años en un modelo de monos *Macaca Fascicularis* (que presentan gran similitud gastrointestinal con humanos), en un tiempo equivalente a 20 años humanos (Cydylo et al., 2017). En última instancia se desarrolla el carcinoma hepatocelular, caracterizado por la presencia de varios focos de tumores, esa tumorigénesis es promovida por la apoptosis de los hepatocitos que inicia en la fase de esteatohepatitis y que es considerada como indicador de mal pronóstico (Hirsova et al., 2020).

Todos esos hallazgos histológicos descritos no son exclusivos de la edad adulta, puede ocurrir también en la infancia, siendo la enfermedad hepática crónica la más prevalente en este ciclo vital y que representa un riesgo de evolucionar tempranamente en la edad adulta (Ribeiro et al., 2019). Niños con enfermedad de hígado graso no alcohólico (NAFLD) absorben y metabolizan de forma más eficiente la fructosa que aquellos sin NAFLD, presentando niveles más altos de glucosa en ayunas y ácido úrico, lo cual podría contribuir a la progresión del daño hepático (Sullivan et al., 2015).

A nivel transcripcional se presenta un aumento en la señalización lipogénica, inflamatoria y pro-apoptótica, esta expresión

génica precede a las manifestaciones histológicas de esteatohepatitis y fibrosis, lo que es consecuente con la progresión del daño hepático e indica un mal pronóstico (Krishnan et al., 2017a)we investigated the chronology of whole body, tissue, and cellular events that occur during the evolution of diet-induced NASH. Male C57Bl/6 mice were assigned to a fast-food (FF; high calorie, high cholesterol, high fructose. La fructosa desencadena más lipogénesis que la sacarosa y el aceite de girasol en la dieta, dado que su alto consumo altera la expresión de genes lipogénicos, entre ellos, el receptor hepático X alfa (LXR $\alpha$ ) que aumenta significativamente y contribuye al aumento del tejido adiposo corporal y hepático, lipogénesis y trastornos metabólicos (Ozkan et al., 2019; Ter Horst et al., 2017).

El sexo también podría ser una variable implicada en la respuesta hepática al alto consumo de fructosa. Según la investigación experimental Sprague Dawley realizada en ratas, se evidencia una mayor susceptibilidad a la esteatohepatitis en los machos que en las hembras, en las cuales el estrógeno cumple un papel protector al aumentar la expresión del factor de crecimiento fibroblástico hepático 21 (FGF21), disminuyendo la acumulación de lípidos hepáticos y por ende, la esteatosis hepática. Sin embargo, al perder ese influjo hormonal disminuyen los niveles de FGF21 y empeora la esteatosis hepática (Chukijrungrat et al., 2017). En un estudio realizado en ratas Wistar, el cual no ha sido publicado, se encontró acumulación de lípidos en vesículas en el citoplasma en machos alimentados durante 11 semanas con fructosa al 20%, lo que corresponde a una esteatosis hepática (figura 1).



**Figura 1.** Alteración histológica hepática en ratas *Wistar* sometidas a una dieta del 20% de fructosa durante 11 semanas.

**A.** Cortes de hígado (8 micras) de animales controles teñidos con hematoxilina Eosina, donde se observan de color morado y de forma bien definida los núcleos, y de color lila o morado más claro encontramos el citoplasma con una notable homogeneidad conservada.

**B.** Cortes de hígado (8 micras) de animales sometidos a la dieta con fructosa, teñidos con hematoxilina Eosina. Las flechas señalan las vesículas de lípidos que se formaron y hacen que el citoplasma pierda esa homogeneidad que se observa en los controles, lo que corresponde a una alteración histológica.

En la etapa inicial de esteatosis hay acumulación de lípidos alrededor de los hepatocitos, suele ser asintomática y coincidir con la presencia de obesidad y trastornos metabólicos, algo muy inespecífico para la detección. Aunque se ha profundizado en el conocimiento de las características histológicas de la progresión y la respuesta inflamatoria desencadenada a partir de la esteatosis, la única forma de diagnóstico es la biopsia, actualmente no se cuenta con un biomarcador sérico fiable y en ocasiones, la progresión es lenta o puede tomar años, por lo que la comprensión del efecto de la fructosa adquiere mayor importancia (Sun et al., 2019).

Las vesículas extracelulares circulantes han sido descritas como un buen biomarcador

de la enfermedad de hígado graso no alcohólico, estas pueden derivarse de todos los tipos celulares en respuestas inflamatorias o de fibrosis elevadas; las vesículas extracelulares de los hepatocitos aumentan en etapas tempranas de lesión histológica, lo cual permanece durante la progresión, por lo cual podrían ser de utilidad para predecir el avance y gravedad de los efectos en este caso de la fructosa a nivel hepático (Li et al., 2019).

La progresión del daño hepático podría concluir en una enfermedad hepática en etapa terminal en la que se requiere trasplante. La gran dificultad es que la dieta actual tiene un alto contenido de fructosa y muchos de los donantes podrían tener algún grado de esteatosis, ante esto,

un estudio en modelo murino de isquemia reperusión señala como la esteatosis agudiza la lesión, evidenciándose el aumento de citocinas, transaminasas, extensión de la necrosis y la expresión de marcadores de necroptosis, lo que complica el proceso de donación de hígado (Liss et al., 2016).

### *Relación fructosa- adhesión celular hepática*

La adhesión celular es un proceso de gran importancia a nivel hepático, pues permite interacciones entre células y matriz extracelular, las cuales intervienen en una gran variedad de procesos como la organización del tejido, supervivencia celular, reparación, señalización, modulación del comportamiento celular, entre otros que son claves para el óptimo funcionamiento del hígado (Hintermann, 2019).

Los hepatocitos representan el 70% de la totalidad de células hepáticas, por lo cual, es un importante contribuyente de funciones clave en el mantenimiento de la homeostasis metabólica (Wang et al., 2017). Es importante que los hepatocitos conserven su polaridad, para mantener separada la sangre sinusoidal de la bilis canalicular; la conservación de su integridad estructural depende en gran medida de su interacción con las moléculas de adhesión celular, citoesqueleto y matriz extracelular, dando lugar a la separación de interior y exterior, lo que permite la absorción direccional y la secreción de proteínas y otros solutos (Gissen et al., 2015)

Las moléculas de adhesión celular generalmente se dividen en cuatro

grupos principales que se encuentran presentes a nivel hepático: selectinas, integrinas, cadherinas y superfamilia de Inmunoglobulinas (Hintermann et al., 2019). La superfamilia de las inmunoglobulinas, cadherinas y selectinas permiten la adhesión célula -célula. Las integrinas permiten la interacción entre las células con la matriz extracelular, aunque en general, las moléculas de adhesión celular y su óptimo funcionamiento se asocian a la conservación de la integridad del tejido hepático, su expresión se puede ver alterada ante varios procesos patológicos como la inflamación y fibrosis y en últimas, contribuir a ellos y a la progresión del daño al que dan lugar (Hintermann et al., 2019).

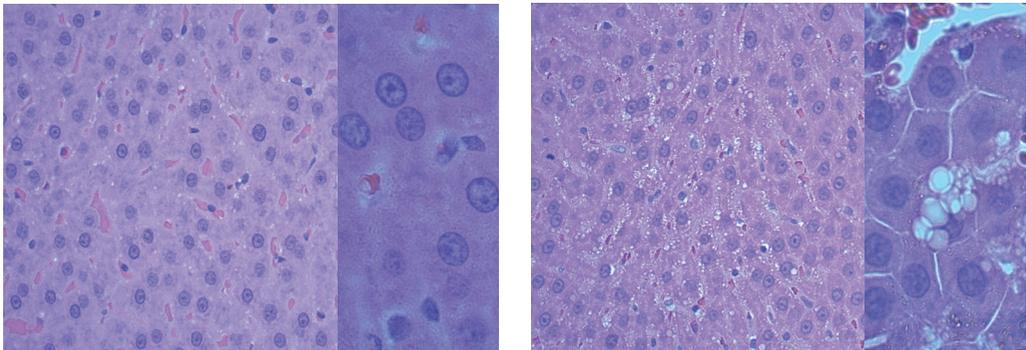
El alto consumo de fructosa en cerdos de *Ossabaw* (considerado buen modelo experimental por la similitud del sistema cardiovascular y gastrointestinal con el humano), no solo desarrolló el trastorno metabólico y la progresión del daño hepático que avanza hasta fibrosis y que se menciona anteriormente en modelos murinos, sino que también dio pie a cambios en la microbiota intestinal, consistentes en un aumento de proteobacteria, las cuales producen una liberación de endotoxinas que desencadenan una respuesta inflamatoria y aumentan la permeabilidad intestinal, permitiendo la translocación de productos bacterianos a la circulación portal y contribuyendo a los procesos inflamatorios en el hígado (Panasevich et al., 2018).

Lo anterior también se ha descrito en ratas con alto consumo de fructosa, donde se presenta un aumento de la permeabilidad

intestinal dada por la disminución de la expresión de proteínas de la unión estrecha o de adhesión, que regulan el paso de sustancias, en este caso, del intestino a la circulación portal de endotoxina Lipopolisacárido (LPS). En respuesta, a nivel hepático se produce un aumento de las células de kupffer y estrelladas, exacerbando de este modo la esteatohepatitis, fibrosis y carcinoma hepatocelular (Seki et al., 2018). También se describe la disminución de la expresión de la molécula de adhesión de la unión (JAM-A), producto del aumento de la inflamación de la mucosa intestinal por el alto consumo de fructosa, generando alteración en esa barrera endotelial, permitiendo el paso de endotoxinas a tejido hepático y agudizando la respuesta histológica descrita anteriormente (Rahman et al., 2017).

Se tienen resultado preliminares que podrían indicar que una alta ingesta de fructosa lleva a una alteración de la adhesión celular en el tejido hepático, esto visto en ratas Wistar, que recibieron un suministro de fructosa al 20% *adlibitum* durante 11 semanas, encontrando que en cortes teñidos con hematoxilina eosina se observa una separación entre los hepatocitos, lo que podría sugerir una alteración en la adhesión célula –célula en el tejido hepático, como se muestra en la figura 2.

Sin embargo, hay pocos estudios que demuestran el daño en la adhesión celular hepática producto del alto consumo de fructosa, por lo cual, sería un tema interesante para estudios que determinen con claridad dicho efecto.



**Figura 2.** Alteración en la adhesión celular luego de una dieta de fructosa al 20% durante 11 semanas en un modelo de rata Wistar.

**A.** Controles, cortes de hígado proveniente de ratas Wistar (8 micras), teñido con hematoxilina Eosina, se observa una integridad conservada entre las células.

**B.** Cortes de hígado de ratas alimentadas con fructosa 20% teñidos con hematoxilina Eosina. Nótese la separación celular, indicada con cabecilla de flecha, que podría indicar una alteración en la adhesión celular y los importantes procesos que se dan por ella en la interacción célula-célula y célula-matriz extracelular.

## Conclusiones

Es de gran importancia centrar la atención en un producto tan común en la dieta actual como es la fructosa, que suele considerarse inofensiva, pero que da lugar a alteraciones a nivel metabólico, histológico y transcripcional, está directamente relacionada con la enfermedad de hígado graso no alcohólico que puede progresar incluso hasta un hepatocarcinoma celular.

La fructosa también altera la adhesión celular, disminuyendo la expresión de proteínas de adhesión a nivel intestinal, aumentando así la permeabilidad y permitiendo el paso de endotoxinas que aumentan el daño tisular hepático, lo que produce respuestas mucho más severas. Sin embargo, esa alteración de la adhesión parece no limitarse al endotelio intestinal, datos no publicados indican que podría presentarse en el mismo tejido hepático, donde predomina un ambiente pro inflamatorio que, probablemente, daría lugar a la alteración de esas moléculas de adhesión, por lo que investigaciones futuras deberían indagar más a fondo el comportamiento de la adhesión celular en el hígado.

## Bibliografía

Asgharpour, A., Cazanave, S., Pacana, T., Seneshaw, M., Vincent, R., & Banini, B. (2016). A diet-induced animal model of non-alcoholic fatty liver disease and hepatocellular cancer. *Journal of Hepatology*, 65(3), 579–588. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.05.005.A>

Chukijrunroat, N., Khamphaya, T., Weerachayaphorn, J., Songserm, T., & Saengsirisuwan, V. (2017). Hepatic FGF21 mediates sex differences in high-fat high-fructose diet-induced fatty liver. *American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism*, 313(2), E203–E212. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00076.2017>

Cydylo, M., Davis, A., & Kavanagh, K. (2017). Fatty Liver Promotes Fibrosis In Monkeys Consuming High Fructose. *Obesity (Silver Spring)*, 25(2), 139–148. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2017.03.040>

Ganz, M., Bukong, T., Csak, T., Saha, B., Park, J. K., Ambade, A., ... Szabo, G. (2015). Progression of non-alcoholic steatosis to steatohepatitis and fibrosis parallels cumulative accumulation of danger signals that promote inflammation and liver tumors in a high fat-cholesterol-sugar diet model in mice. *Journal of Translational Medicine*, 13(1), 1–14. <https://doi.org/10.1186/s12967-015-0552-7>

Gissen, P., & Arias, I. M. (2015, October 1). Structural and functional hepatocyte polarity and liver disease. *Journal of Hepatology*. Elsevier. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.06.015>

Hajifathalian, K., Torabi Sagvand, B., & McCullough, A. J. (2019). Effect of Alcohol Consumption on Survival in Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A National Prospective Cohort Study. *Hepatology*, 70(2), 511–521. <https://doi.org/10.1002/hep.30226>

Hintermann, C. (2019). The Many Roles of Cell Adhesion Molecules in Hepatic Fibrosis. *Cells*, 8(12), 1503. <https://doi.org/10.3390/cells8121503>

Hintermann, & Christen. (2019). The Many Roles of Cell Adhesion Molecules in Hepatic Fibrosis. *Cells*, 8(12), 1503. <https://doi.org/10.3390/cells8121503>

Hirsova, P., Bohm, F., Dohnalkova, E., Nozickova, B., Heikenwalder, M., Gores, G., & Weber, A. (2020). Hepatocyte apoptosis is tumor promoting in murine nonalcoholic steatohepatitis. *Cell Death and Disease*, 11(2), 1–12. <https://doi.org/10.1038/s41419-020-2283-9>

Ishak, K. G., Zimmerman, H. J., & Ray, M. B. (2017). Alcoholic Liver Disease: Pathologic, Pathogenetic and Clinical Aspects. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 38(2), 147–161. <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.1991.tb00518.x>

Krishnan, A., Abdullah, T. S., Mounajjed, T., Hartono, S., McConico, A., White, T., ... Charlton, M. (2017a). A longitudinal study of whole body, tissue, and cellular physiology in a mouse model of fibrosing NASH with high fidelity to the human condition. *American Journal of Physiology - Gastrointestinal and Liver Physiology*, 312(6), G666–G680. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00213.2016>

Krishnan, A., Abdullah, T. S., Mounajjed, T., Hartono, S., McConico, A., White, T., ... Charlton, M. (2017b). A longitudinal study of whole body, tissue, and cellular physiology in a mouse model of fibrosing NASH with high fidelity to the human condition. *American Journal of Physiology - Gastrointestinal and Liver Physiology*, 312(6), G666–G680. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00213.2016>

Li, J., Liu, H., Mauer, A. S., Lucien, F., Raiter, A., Bandla, H., ... Malhi, H. (2019). Characterization of Cellular Sources and Circulating Levels of Extracellular Vesicles in a Dietary Murine Model of Nonalcoholic Steatohepatitis. *Hepatology Communications*, 3(9), 1235–1249. <https://doi.org/10.1002/hep4.1404>

Liss, K., McCommis, K., Chambers, K., Pietka, T., Schweitzer, G., Park, S., ... Finck, B. (2016). The impact of diet-induced hepatic steatosis in a murine model of hepatic ischemia-reperfusion injury. *Liver Transpl*, 24(7), 1–21. <https://doi.org/10.1038/nbt.3301>. Mammalian

Lozano, I., Van Der Werf, R., Bietiger, W., Seyfritz, E., Peronet, C., Pinget, M., ... Dal, S. (2016). High-fructose and high-fat diet-induced disorders in rats: Impact on diabetes risk, hepatic and vascular complications. *Nutrition and Metabolism*, 13(1), 1–13. <https://doi.org/10.1186/s12986-016-0074-1>

Luo, Y., Burrington, C., Graff, E., Zhang, J., Judd, R., Suksaranjit, P., ... Greene, M. (2016). Metabolic phenotype and adipose and liver features in a high-fat western diet-induced mouse model of obesity-linked NAFLD. *American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism*, 310(6), E418–E439. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00319.2015>

Mai, B., & Yan, L. J. (2019). The negative and detrimental effects of high fructose on the liver, with special reference to metabolic disorders. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*, 12, 821–826. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S198968>

Muhammad, A. (2019). Non-alcoholic fatty liver disease, an overview. *Integrative Medicine*, 18(2), 42–49.

Ozkan, H., & Yakan, A. (2019). Dietary high calories from sunflower oil, sucrose and fructose sources alters lipogenic genes expression levels in liver and skeletal muscle in rats. *Annals of Hepatology*, 18(5), 715–724. <https://doi.org/10.1016/j.aohep.2019.03.013>

Panasevich, M., Meers, G., Linden, M., Booth, F., Perfield, J., Fritsche, K., ... Rector, R. (2018). High-fat, high-fructose, high-cholesterol feeding causes severe NASH and cecal microbiota dysbiosis in juvenile Ossabaw swine. *American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism*, 314(1), E78–E92. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00015.2017>

Pérez, P., Gutiérrez, J., Ciro, L., Balcazar, N., & Cardona, G. (2020). High fructose diet-induced obesity worsens post-ischemic brain injury in the hippocampus of female rats. *Nutritional Neuroscience*, *0*(0), 1–15. <https://doi.org/10.1080/1028415X.2020.1724453>

Rahman, K., Desai, C., Iyer, S., Thorn, N., Kumar, P., Liu, Y., ... Anania, F. A. (2017). Loss of Junctional Adhesion Molecule A Promotes Severe Steatohepatitis in Mice on a Diet High in Saturated Fat, Fructose, and Cholesterol. *Gastroenterology*, *151*(4), 733–746. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.06.022>.Loss

Ribeiro, A., Igual, M., Santos, E., & Sokal, E. (2019). Childhood Fructoholism and Fructoholic Liver Disease. *Hepatology Communications*, *3*(1), 44–51. <https://doi.org/10.1002/hep4.1291>

Santhekadur, P., Kumar, D., & Sanyal, A. (2018). Preclinical models of non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of Hepatology*, *68*(2), 230–237. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.10.031>

Seki, K., Kitade, M., Nishimura, N., Kaji, K., Asada, K., Namisaki, T., ... Yoshiji, H. (2018). Oral administration of fructose exacerbates liver fibrosis and hepatocarcinogenesis via increased intestinal permeability in a rat steatohepatitis model. *Oncotarget*, *9*(47), 28638–28651. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.25587>

Sullivan, J., Le, M., Pan, Z., Rivard, C., Love-Osborne, K., Robbins, K., ... Sundaram, S. S. (2015). Oral fructose absorption in obese children with non-alcoholic fatty liver disease. *Pediatric Obesity*, *10*(3), 188–195. <https://doi.org/10.1111/ijpo.238>

Sun, G., Jackson, C. V., Zimmerman, K., Zhang, L. K., Finnearty, C. M., Sandusky, G. E., ... Wang, Y. X. (2019). The FATZO mouse, a next generation model of type 2 diabetes, develops NAFLD and NASH when fed a Western

diet supplemented with fructose. *BMC Gastroenterology*, 19(1), 1–11. <https://doi.org/10.1186/s12876-019-0958-4>

Ter Horst, K., & Serlie, M. (2017). Fructose consumption, lipogenesis, and non-alcoholic fatty liver disease. *Nutrients*. <https://doi.org/10.3390/nu9090981>

Tsuchida, T., Lee, Y., Fujiwara, N., Ybanez, M., Allen, B., Martins, S., ... Chou, H. (2017). A Simple Diet- and Chemical-Induced Murine NASH Model with Rapid Progression of Steatohepatitis, Fibrosis and Liver Cancer. *Physiology & Behavior*, 176(3), 139–148. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2017.03.040>

Wang, M. J., Chen, F., Lau, J. T. Y., & Hu, Y. P. (2017, May 18). Hepatocyte polyploidization and its association with pathophysiological processes. *Cell Death & Disease*. Nature Publishing Group. <https://doi.org/10.1038/cddis.2017.167>